

Aus der Medizinischen Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der
Universitätsmedizin Rostock

Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Leiter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

DER ALDOSTERON-/RENIN- UND KALIUM-QUOTIENT IM VERGLEICH ZUM ALDOSTERON-/RENIN-QUOTIENT IN DER DIAGNOSTIK DES CONN-SYNDROMS

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der

Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Ulrike Heise | geb. 22.12.1991 in Schwedt/Oder
aus Magdeburg

Rostock | 2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002520



Gutachter

Prof. Dr. med. Holger Sven Willenberg, Universitätsmedizin Rostock,
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober, Klinikum Südstadt Rostock,
Klinik für Innere Medizin

Prof. Dr. med. Martin Reincke, Klinikum der Universität München,
Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Jahr der Einreichung: 2019

Jahr der Verteidigung: 2019

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	
1.1 Aufbau und Physiologie der Nebennieren	4
1.2 Aldosteron und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System	5
1.3 Primärer Aldosteronismus	7
1.4 Aufgabenstellung	10
2 Hauptteil	
2.1 Patienten und Methoden	
2.1.1 Studiendesign	11
2.1.2 Datenerhebung	12
2.1.3 Statistische Analyse	13
2.2 Ergebnisse	
2.2.1 Klinische und laborchemische Charakteristika	14
2.2.2 Ergebnisse der <i>receiver operating curves</i>	17
2.2.3 Gegenüberstellung ARQ und ARK mit Einschluss aller Zentren	23
3 Schlussteil	
3.1 Diskussion	24
3.2 Zusammenfassung	30
3.3 Thesen der Dissertation	32
4 Literaturverzeichnis	33
5 Lebenslauf	38

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin <i>Converting Enzyme</i>
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
AT II	Angiotensin II
ARQ	Aldosteron ÷ Renin Quotient
ARK	Aldosteron ÷ (Renin × Kalium)
AUC	<i>Area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
BB	β-Blocker
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CRH	<i>Corticotropin-releasing</i> Hormon
CKB	Calciumkanalblocker
EH	Essentielle Hypertonie
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
FST	Fludrocortisonsuppressionstest
IHA	idiopathischer Hyperaldosteronismus
K+	Kalium
MRA	Mineralokortikoidantagonisten
N+	Natrium
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium/Kalium ATPase
n	Patientenanzahl
NaCl	Natriumchlorid
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NPW	negativ prädiktiver Wert
PA	Primärer Aldosteronismus
PPW	positiv prädiktiver Wert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
PUKC	engl. Abk. für <i>Clearance</i> von Serumkalium zu Kalium im Urin
ROC	<i>receiver operating curve</i>
SUSPPUP	engl. Abk. für (Serumnatrium ÷ Natrium im Urin) ÷ ((Serumkalium) ² ÷ Kalium im Urin)

ABBILDUNGS-UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung		Seite
1	RAAS mit Feedbackschleife	6
2	<i>Receiver-operating curve</i> der "Preußner" Studie	17
3	<i>Receiver-operating curve</i> der Münchner Studie	18
4	<i>Receiver-operating curve</i> der Düsseldorfer Studie	19
5	A Korrelation von ARQ und ARK in „Preußen“	22
	B Korrelation von ARQ und ARK in München	22
	C Korrelation von ARQ und ARK in Düsseldorf	22
6	<i>Receiver-operating curve</i> für alle Zentren	24
Tabelle		Seite
1	Klinische und laborchemische Charakteristika	16
2	Vergleich der Quotienten ARQ und ARK	20
3	Ergebnisse ARQ und ARK insgesamt	23
4	Sensitivitäts-und Spezifitätsvergleich von ARQ und ARK mit verschiedenen Studien	26

1 EINLEITUNG

1.1 AUFBAU UND PHYSIOLOGIE DER NEBENNIEREN

Die paarig angelegten Nebennieren sind endokrine Drüsen, die kappenförmig dem oberen Pol der rechten und linken Niere aufsitzen und von einer Fettkapsel der Niere umgeben sind (Słapa *et al.* 2015).

Die Nebennieren produzieren Hormone, die in der Regulation des Immunsystems, des Metabolismus, des Salz- und Wasserhaushaltes sowie in Stresssituationen wichtige Aufgaben übernehmen (Megha *et al.* 2018). Die Blutversorgung stammt aus drei verschiedenen Arterien. Dazu gehören die *A. suprarenalis superior* aus der *A. phrenica inferior*, die *A. suprarenalis media* aus der Aorta und die *A. suprarenalis inferior*, die aus der *A. renalis* hervorgeht. Damit stellt die Nebenniere ein sehr gut durchblutetes Organ des menschlichen Körpers dar. Sie wiegt circa 4 bis 5 Gramm (Megha *et al.* 2018).

Unterteilt wird die Drüse in eine äußere Rinde und ein innen liegendes Mark (Rowntree *et al.* 1933). Die Nebennierenrinde (NNR) enthält ca. 85% der Organsubstanz (Megha *et al.* 2018). Sie entwickelt sich aus dem mesodermalem Gewebe, wobei das Nebennierenmark (NNM) aus der Neuralleiste stammt (Mitani *et al.* 1999).

Die NNR wird in drei Zonen eingeteilt. Von außen nach innen befinden sich dort die *Zona glomerulosa*, die *Zona fasciculata* und die *Zona reticularis* (Rowntree *et al.* 1933, Megha *et al.* 2018).

Die *Zona glomerulosa* synthetisiert Mineralokortikoide, die maßgeblich an der Regulation des Elektrolyt- und Volumenhaushaltes beteiligt sind. Das wichtigste Mineralokortikoid ist das Aldosteron (Spät *et al.* 2016), dessen Bedeutung und Funktion in den nächsten Unterpunkten genauer erläutert wird.

Die Glukortikoide werden in der *Zona fasciculata* gebildet, wobei das dort produzierte Cortisol vor allem an Stoffwechselprozessen und Abwehrmechanismen beteiligt ist. Die innenliegende Schicht, die *Zona reticularis*, ist für die Bildung von Sexualhormonen, den Androgenen, verantwortlich (Słapa *et al.* 2015, Spät *et al.* 2016, Megha *et al.* 2018).

Das NNM ist Teil des vegetativen Nervensystems. Das lässt sich darauf zurückführen, dass während der embryonalen Entwicklung sympathische Neurone aus der Neuralleiste in die Nebenniere einwandern. Diese Zellen differenzieren sich zu chromaffinen Zellen, die das NNM darstellen (Mitani *et al.* 1999). Die chromaffinen Zellen bilden Adrenalin und Noradrenalin, die eine Anpassung des Körpers in Stresssituationen ermöglichen, indem sie unter anderem die Herzfrequenz erhöhen (Megha *et al.* 2018).

1.2 ALDOSTERON UND DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM

Das wichtigste Mineralokortikoid, welches in der *Zona glomerulosa* der Nebenniere gebildet wird, ist das Aldosteron. Seine zwei Hauptaufgaben bestehen zum einen in der Regulation des Extrazellulärvolumens, einschließlich des Blutvolumens, und zum anderen in der Überwachung des Natrium- und Kaliumhaushaltes (Spät *et al.* 2016, Vaidya *et al.* 2016). Das Hormon vermittelt seine Wirkung über den Mineralokortikoidrezeptor am Sammelrohr sowie am spät-distalen Tubulus der Niere. Die Sekretion von Aldosteron wird hauptsächlich auf direkte Weise durch extrazelluläres Kalium und Angiotensin II (AT II) sowie indirekt über ACTH (adrenocorticotropes Hormon) reguliert (Sonoyama *et al.* 2014, Vaidya *et al.* 2016). Kalium hat durch die direkte Stimulation der Aldosteron-Synthase einen sehr wichtigen Einfluss auf die Synthese des Mineralokortikoids (Spät *et al.* 2016).

Der Regulator ACTH ist Bestandteil des Regelkreislafs Hypothalamus → CRH (*Corticotropin-releasing* Hormon) → Hypophyse → ACTH → NNR und reguliert zum Großteil die Sekretion der Glukokortikoide und Androgene. In der Sekretionskontrolle der Mineralokortikoide übernimmt ACTH nur einen geringen Anteil (Sonoyama *et al.* 2014, Willenberg HS. 2017).

Die Regulationsstärke des ACTHs hängt vorrangig von der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und der zirkadianen Rhythmik ab. Des Weiteren beeinflussen Alter, Geschlecht, Salzaufnahme und andere Faktoren die Aldosteronproduktion (Kem *et al.* 1973, Penzo *et al.* 1994, Ehrhart-Bornstein *et al.* 1998, Beuschlein *et al.* 2013, Sonoyama *et al.* 2014, Spät *et al.* 2016, Wolley *et al.* 2017).

Einen Großteil der Regulation übernimmt neben dem Kalium das AT II, ein Produkt des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS). Renin wird bei geringem tubulären Natrium oder niedrigem renalen Blutdruck in der juxtaglomerulären Zone der Niere gebildet. Es ist ein proteolytisches Enzym, welches Angiotensinogen zu Angiotensin I spaltet. Dieses wird durch das Angiotensin *Converting Enzyme* (ACE) aus der Lunge zu AT II gespalten (El Ghorayeb *et al.* 2016). Um dem niedrigen Blutdruck entgegen zu wirken, fördert AT II die Vasokonstriktion, die ADH (antidiuretisches Hormon) Ausschüttung und die Bildung von Aldosteron (Beuschlein *et al.* 2013).

Die Rezeptoren für AT II, die sogenannten AT 1 Rezeptoren, sind am häufigsten an der *Zona glomerulosa* ausgeprägt. Bei Aktivierung des Rezeptors wird eine Signalkaskade ausgelöst, die unter anderem das Ausströmen von intrazellulärem Kalium durch den *KCNJ5*-Kanal hemmt. Die daraus folgende Depolarisation der Zellmembran führt zum Öffnen von T-Typ Calcium-Kanälen und zum Einstromen von Calcium. Die Calmodulin Kinase wird aktiviert und das Codon CYP11B2 abgelesen, welches für die Aldosteron Synthase codiert (Dringenberg *et al.* 2013, Spät *et al.* 2016).

Die Aktivierung des Mineralokortikoid-Rezeptors durch Aldosteron bewirkt eine Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus im Austausch gegen eine Kalium- und Protonenexkretion. Dem Natrium folgt eine passive Wasserresorption (Spät *et al.* 2016, Vaidya *et al.* 2016).

Die Salzretention löst Durst aus und führt zu einer erhöhten Trinkmenge. Die nun aktivierten Osmorezeptoren schütten das Hormon ADH aus. ADH bildet *Aquaporine*, Kanäle, die wasser-durchlässig sind und das Wasser im Tubulussystem resorbieren. Durch diese Mechanismen wird zuerst das Blutvolumen im venösen System und dann der Blutdruck im arteriellen System erhöht (Willenberg HS. 2017).

Der natürliche Gegenspieler ist das Atriale Natriuretische Peptid (ANP), welches im Herzen bei vermehrter Dehnung der Vorhöfe gebildet wird und die Natriumretention hemmt. Durch eine negative Feedbackschleife wird die Reninausschüttung durch vorhandenes AT II selbst gehemmt. Des Weiteren führt ein erhöhter Blutdruck zum Sistieren der Reninproduktion (Dringenberg *et al.* 2013).

Abbildung 1: RAAS mit Feedbackschleife

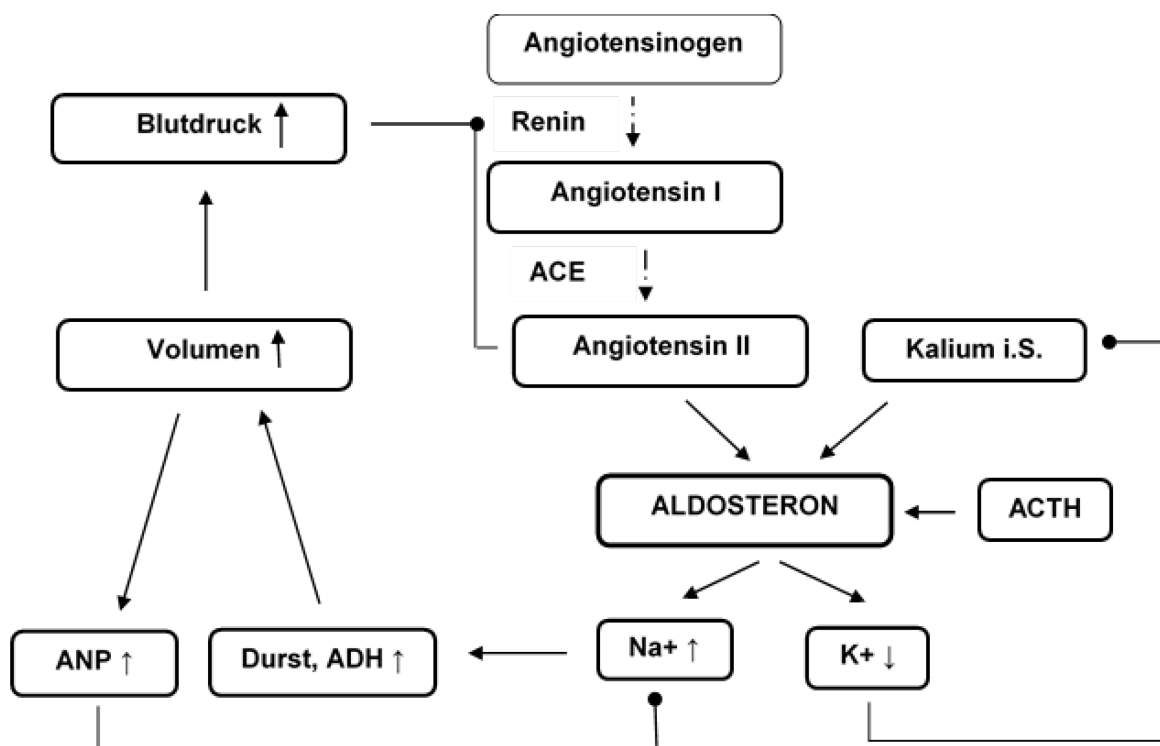


Abb.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron System mit Feedback-Regulationen. Schematisch dargestellt. Abkürzungen: \downarrow/\uparrow = Konzentrationsveränderung, \longrightarrow = Stimulation, $\longrightarrow\bullet$ = Hemmung, $\cdots\cdots\longrightarrow$ = enzymatischer Umsatz.

1.3 PRIMÄRER ALDOSTERONISMUS

Primärer Aldosteronismus (PA) ist mit mehr als 10 % einer der häufigsten Gründe für sekundären Bluthochdruck (Williams *et al.* 2018, Morimoto *et al.* 2018). Ursächlich für den Hypertonus ist eine autonome Aldosteronproduktion, die zum Kaliumverlust bis Kaliummangel, zur Natrium- und Wasserretention, sowie zur Unterdrückung von Renin führt (Schirpenbach *et al.* 2007; Funder *et al.* 2016, Farrugia *et al.* 2018).

Auch unter dem Namen Morbus Conn bekannt, wurde der PA von Jerome Conn in den 50er Jahren charakterisiert (Conn JW, 1954). Klinische Auffälligkeiten, die durch Conn und Louis beschrieben wurden, sind periodische muskuläre Schwäche, Parästhesien und intermittierender Tetanus, Polyurie, metabolische Alkalose, Hypernatriämie, Hypokaliämie und Hyposthenurie (Conn *et al.* 1956; Schirpenbach *et al.* 2007). Die klassischen Trias Hypertension, metabolische Alkalose und Hypokaliämie finden sich jedoch nur bei einem Teil der Patienten (Schirpenbach *et al.* 2007). Die aktuelle Leitlinie der *Endocrine Society* reflektiert darüber, dass nur eine Minderheit von Patienten mit PA (9 % bis 37 %) unter einer Hypokaliämie leidet (Funder *et al.* 2016).

Eine spezielle Behandlung ist besonders wichtig, da im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern, die mit Alter und Geschlecht der PA Patienten vergleichbar sind, ein größeres Risiko für Endorganschäden besteht. Besonders betroffen sind ZNS, Herz, Nieren und Blutgefäße. Die Schäden entstehen unabhängig vom Blutdruck (Milliez *et al.* 2005, Rossi *et al.* 2008, Born-Fontberg *et al.* 2009, Quinkler *et al.* 2010, Munoz-Durango *et al.* 2016).

Die hauptsächlichen Ursachen des primären Aldosteronismus sind einseitige Aldosteron-produzierende Adenome (APA) und beidseitige Hyperplasien der *Zona glomerulosa* (idiopathischer Hyperaldosteronismus, IHA). Des Weiteren können aber auch eine makronoduläre Nebennierenrinden-Hyperplasie, ein Aldosteron-produzierendes Karzinom oder ein familiärer Hyperaldosteronismus für den PA verantwortlich sein (Schirpenbach *et al.* 2007; Nishikawa *et al.* 2009; Funder *et al.* 2016). Für gewöhnlich haben Patienten mit APA häufig höhere Blutdrücke und höhere Aldosteronkonzentrationen als Patienten mit IHA (Young WF 2018).

Nach den aktuellen Leitlinien von Funder *et al.* 2016 wird ein Screening auf primären Aldosteronismus bei den folgenden Sachverhalten empfohlen:

- die Blutdruckwerte liegen bei drei Messungen an verschiedenen Tagen konstant über 150/100 mmHg
- der Blutdruck ist resistent gegen drei verschiedene antihypertensive Medikamente oder er kann nur durch vier oder mehr Antihypertensiva kontrolliert werden
- Hypertension und spontane oder Diuretika-induzierte Hypokaliämie
- Hypertension und Schlafapnoe
- Hypertension und adrenales Inzidentalom

- *Early-onset* Hypertension, frühes cerebrovaskuläres Ereignis in der Familie (<40 Jahre) oder Verwandte ersten Grades mit PA jeweils in Verbindung mit Hypertension (Funder *et al.* 2016).

Die derzeitige Standardscreeningmethode zur Aufdeckung des PA ist der ARQ, der Aldosteron-Renin-Quotient (Funder *et al.* 2008; Nishikawa *et al.* 2011; Funder *et al.* 2016, Farrugia *et al.* 2018). Die Grenzwerte für Aldosteron variieren je nach Studie und verwendeter Einheit (Gouli *et al.* 2011). Liegt eine Hypokaliämie vor, wird empfohlen, die Kaliumwerte vor dem Screening in ihren Normbereich zu bringen (Schirpenbach *et al.* 2007; Funder *et al.* 2016). Eine weitere Empfehlung ist eine bestehende antihypertensive Medikation vor dem Screening umzustellen oder zu pausieren. Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder Epleneron sollten für mindestens 4 Wochen abgesetzt werden, da sie aufgrund der stärkeren Reninstimulation zu falsch niedrigen ARQs führen können. Gleichmaßen sollte auch die Einnahme von weiteren antihypertensiven Medikamenten wie β -Blockern (BB), ACE-Hemmern oder AT1 Blockern geprüft werden, um falsch positive oder falsch negative Ergebnisse des ARQs zu vermeiden (Schirpenbach *et al.* 2007; Nishikawa *et al.* 2011). Generell wird eine Umstellung auf Calciumkanalblocker (CKB) oder α -Rezeptor Antagonisten empfohlen (Schirpenbach *et al.* 2007).

Ein Screening sollte immer unter Standardbedingungen stattfinden. Das Blut für die Hormonbestimmung wird dem Patienten zwei Stunden nach dem Aufstehen am Morgen und 5-15 min nach aufrechtem Sitzen abgenommen. Vorher sollte der Kaliumhaushalt ausgeglichen worden sein, eine normale Salzaufnahme und eine Umstellung der antihypertensiven Medikation erfolgt sein (Douillard *et al.* 2016).

Ein erhöhter ARQ wird in den meisten Fällen mit einem Bestätigungstest gesichert. Ausnahmefälle, in denen ein erhöhter ARQ ausreicht, wären ein stark und spontan erniedrigtes Kalium oder ein kaum messbares Renin ($<0.1\text{ng/l}$) bzw. ein eindeutig erhöhtes Aldosteron ($>200\text{ng/l}$ oder $>555\text{pmol/l}$) (Funder *et al.* 2016, Willenberg HS. 2017, Wolley *et al.* 2017). Ein günstiger und aufgrund der einfachen Anwendung weit verbreiteter Bestätigungstest ist der Kochsalzbelastungstest, in dessen Rahmen dem Patienten innerhalb von 4 h 2 Liter 0.9 %-iges Natriumchlorid (NaCl) infundiert werden (Sabbadin *et al.* 2016). Das unphysiologische intravasculäre Volumen kann Grund dafür sein, dass der Test nur begrenzt zwischen normokaliämischem PA und EH differenzieren kann (Willenberg *et al.* 2012).

Neben dem Kochsalzbelastungstest gibt es weitere Methoden, die zum Teil sensitiver sind, um einen PA zu bestätigen, wie zum Beispiel der Fludrocortison-Suppressionstest (FST) (Willenberg *et al.* 2012, Wolley *et al.* 2017). Der FST ist ein viertägiger Test, dessen Durchführung die Gefahr einer Hypokaliämie birgt. Dem Patienten wird alle 6 h das Mineralokortikoid Fludrocortison 0.1 mg sowie dreimal täglich 30 mmol/l sich langsam freisetzendes NaCl verabreicht. Das Ziel ist es, die Aldosteronsekretion vollständig zu unterdrücken. Ist dieses Ziel am

Ende des Testes (5. Tag) nicht zu beobachten, kann die Diagnose PA gestellt werden (Schirpenbach *et al.* 2007, Sabbadin *et al.* 2016). Eine mögliche Leistungsverbesserung des FST ist zu erwarten, wenn durch Einnahme einer kleinen Dosis Dexamethason eine Nacht vor dem Test, der Einfluss von ACTH auf Aldosteron blockiert wird (Gouli *et al.* 2011).

Ein weiterer Bestätigungstest ist die orale Natriumaufnahme über drei Tage mit Messung von Aldosteron im Urin. Es ist ein günstiger und wenig aufwendiger Test, der aber eine genaue Messung von Aldosteron im 24h Sammelurin voraussetzt (Sabbadin *et al.* 2016). Die einzigen Tests, die das intravaskuläre Volumen nicht erhöhen, sind der Captopril- oder Losartansuppressionstest (Willenberg HS. 2017). Daher kann er gut bei Patienten mit renalen oder kardialen Funktionsstörungen oder unkontrollierbaren Blutdruckwerten eingesetzt werden. Nachteilig ist, dass viele der Untersuchten als falsch positiv oder falsch negativ erkannt werden (Sabbadin *et al.* 2017).

Ist ein Bestätigungstest positiv, erfolgt ein CT zum Karzinomausschluss. Mithilfe einer Nebennierenvenen-Katheterisierung wird bestimmt, ob eine uni- oder bilaterale adrenale Aldosteronproduktion vorliegt. Ist nur eine Nebenniere betroffen (APA) kann die Adrenalectomie durchgeführt werden. Eine medikamentöse Behandlung kann bei Ablehnung einer OP mit Mineralokortikoidantagonisten (MRA) wie Spironolacton, dem Medikament der ersten Wahl, erfolgen (Nishikawa *et al.* 2011; Funder *et al.* 2016). Seine Wirkung beruht darauf eine Resorption von Natrium zu verhindern, indem es die Na⁺/K⁺-ATPase (Natrium/Kalium-ATPase) direkt und die epithelialen Natriumkanäle indirekt hemmt und dadurch eine Retention von Kalium bewirkt. Spironolacton gilt daher auch als kaliumsparendes Diuretikum (Pechère-Bertschi *et al.* 2016). Bei bilateralen adrenalen Krankheiten wird eine Behandlung mit MRA bzw. mit Amilorid, einem kaliumsparenden Diuretikum, empfohlen (Nishikawa *et al.* 2011; Funder *et al.* 2016, Pechère-Bertschi *et al.* 2016).

Amilorid wird im Fall einer Spironolactonintoleranz als Ersatzmedikation empfohlen oder zusammen mit einer geringen Spironolactondosis gegeben. Ebenso sollte Amilorid bei unkontrollierbarer Hypokaliämie mit Spironolactonintoleranz verordnet werden. Der Mineralokortikoidantagonist Epleronon dient als Ersatz, wenn auch Amilorid nicht die gewünschte Wirkung zeigt. CKB oder Thiaziddiuretika sind weitere Ersatzmedikamente (Pechère-Bertschi *et al.* 2016).

1.4 AUFGABENSTELLUNG

Die Kontrolle von Kalium vor der Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten ist nicht immer praktikabel und besonders störanfällig, da der renale Kaliumverlust oft nicht bis zu einem Serumkaliumspiegel von 4,0 mmol/l ausgeglichen werden kann. Zusätzlich zu beachten sind die Nebenwirkungen durch die kaliumsteigernden Medikamente, die die Behandlung und den Kaliumausgleich limitieren. Ein Screening-Instrument, welches den nicht korrigierten Kaliumwert mitberücksichtigt, wäre deshalb wünschenswert. Da AT II und Kalium gleichermaßen in die Stimulation der Aldosteronsekretion einbezogen sind (Spät *et al.* 2016), entstand die Frage, ob die Aldosteronproduktion, bezogen auf die Ausgangswerte von Renin und Kalium, mathematisch ausgedrückt als $\text{Aldosteron} \div (\text{Renin} \times \text{Kalium})$ Quotient (ARK), genauso gut geeignet ist, wie der ARQ.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch einen retrospektiven Vergleich von ARQ und dem neu ermittelten Quotienten ARK zwischen PA Patienten und essentiellen Hypertonikern (EH) folgende Fragestellung zu beantworten.

Ist es möglich, durch die Integration des Serumkaliumwertes in die Formel des ARQ eine Differenzierung zwischen Patienten mit nachgewiesenem PA von essentiellen Hypertonikern vorzunehmen?

Die daraus folgende Hypothese ist demnach: Der ARK ist geeignet, um Patienten mit PA von EH abzugrenzen und ermöglicht in Zukunft ein Screening auf PA, auch wenn vorher die Hypokaliämie nicht ausgeglichen wurde. Die Überprüfung dieser Hypothese ist das Ziel dieser Arbeit. Zur Beantwortung dieser Fragestellung soll in einer hypertensiven Kohorte untersucht werden, inwieweit der ARK dasselbe diskriminierende Potential zur Differenzierung von Patienten mit PA von Patienten mit EH besitzt wie der ARQ.

2 HAUPTTEIL

2.1 PATIENTEN UND METHODEN

2.1.1 STUDIENDESIGN

Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, um die Daten von hypertensiven Patienten mit Verdacht auf primären Aldosteronismus zu untersuchen. Um einen Vergleich zu den Rostocker Daten zu haben, wurden Daten aus München und Düsseldorf, zwei Zentren des deutschen Conn Registers Else Kröner Fresenius, zusätzlich analysiert (Studiennummern/Ethikvoten aus München #206-07 und Düsseldorf #3027). Die Studie wurde in Rostock im Rahmen der SHIP-PAGE Studie (Steroidhormone bei Patienten mit hypophysären, adrenalen oder gonadalen Endokrinopathien) von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (Nr. A2016-0088). Des Weiteren wurden Daten von Conn-Patienten aus der Praxis für Endokrinologie Berlin Charlottenburg für unsere Studie zur Verfügung gestellt. Berliner und Rostocker Daten wurden zu einer Gruppe zusammengefasst, um eine relativ einheitliche Anzahl an Probanden in allen PA und EH Gruppen zu erhalten. Der Zusammenschluss wurde als „Preußen“ betitelt.

Insgesamt wurden 557 Patienten ermittelt, die auf primären Aldosteronismus getestet wurden. Diese Krankheit wurde letztendlich bei 243 Patienten diagnostiziert, die restlichen 314 Patienten litten an EH und stellten damit die Kontrollgruppe dar. In Rostock wurden 136 Patienten, die zwischen 1998 und 2015 diagnostiziert wurden, in die Studie aufgenommen, wovon 43 der PA-Gruppe und 93 der EH-Gruppe zugeteilt wurden. Dazu kamen 54 PA Patienten und 17 EH Patienten aus Berlin. Somit stellte „Preußen“ 97 Patienten für die PA-Gruppe und 110 Patienten für die EH-Gruppe. In München wurden 77 Patienten mit PA und 100 Patienten mit EH diagnostiziert und in Düsseldorf waren es 69 PA Patienten und 104 EH Patienten. Die Patienten, die in die PA Gruppe aufgenommen wurden, besaßen einen medikamentenresistenten Hypertonus. Weitere Einschlusskriterien waren ein erhöhter ARQ und ein positiver Bestätigungstest, wie zum Beispiel der Kochsalzbelastungstest oder eine erhöhte Aldosteronbestimmung im Urin. Zur Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniker gehörten die Patienten, die auf eine endokrinologische Hormonstörung untersucht wurden, aber in dieser Hinsicht keine Ursache für den erhöhten Blutdruck gefunden wurde. Die erhobenen Laborwerte schlossen ebenfalls einen PA aus, der ARQ war also nicht erhöht.

2.1.2 DATENERHEBUNG

Die Auswahl der Rostocker Patienten erfolgte durch das Durchschauen der Arztbriefe und mittels SAP Suchanfrage der Station Endokrinologie der Universitätsmedizin Rostock. Weitere Daten wurden danach durch die Patientenakten erfasst, die sich im Archiv der Universitätsmedizin befanden. Parallel erfolgte eine Literaturrecherche über *Pub med*.

Folgende Patientencharakteristika wurden erhoben: Alter, Geschlecht sowie systolischer und diastolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Diagnose.

Die Einnahme von antihypertensiver Medikation vor der Blutentnahme zur ARQ Bestimmung wurde dokumentiert. Zu den erfassten Laborwerten gehörten: Natrium und Kalium in mmol/l und Aldosteron und Renin im Serum in ng/l. Des Weiteren wurde ermittelt, wie viele Patienten an Hypokaliämie litten und wie viel Prozent der Patienten eine Kaliumsubstitution erhielten.

In München, Berlin und Düsseldorf wurde Aldosteron mit dem Coat-a-Count Radioimmunoassay (Siemens, Deutschland) gemessen und ab 2014 mittels des Liason Tests (DiaSorin, Saluggia, Italien). Renin wurde in allen drei Zentren mit dem Liason Test bestimmt (DiaSorin, Saluggia, Italien).

In Rostock wurde Aldosteron bei einem Großteil der Probanden mit dem Coat-a-Count Radioimmunoassay (Siemens, Deutschland) gemessen und erst ab 2014 mit dem Radioimmunoassay von Beckham Coulter Sinsheim. Renin wurde durch das Radioimmunoassay (DSL, Deutschland) bestimmt.

Für jedes Assay wurden Proben für Qualitätskontrollen analysiert. Alle teilnehmenden Labore haben an den Tests für externe Qualitätsbeurteilung teilgenommen, die durch das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) der Deutschen vereinten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) durchgeführt wurden. In München gab es zum Beispiel eine 4-malige Teilnahme pro Jahr, in Rostock waren es zwei Teilnahmen. Die Auswertung der Ergebnisse wurde allerdings für jedes Labor separat vorgenommen.

Die Blutentnahmebedingungen waren unterschiedlich hinsichtlich der Anwendung des Tourniquets. In Düsseldorf wurde nur bis zur Punktion ein Stauschlauch verwendet, der nach Einbringen der Kanüle in die Vene gelöst wurde. In Berlin wurde die Anwendung so weit wie möglich reduziert und in Rostock und München wurde ein Tourniquet verwendet. Die Zeit bis zur Zentrifuge betrug zwischen 30 Minuten und 2 Stunden in Berlin, Rostock und Düsseldorf und zwischen 20 bis 30 Minuten in München.

Formel 1

$$ARQ = Aldosteron \div Renin$$

Aus Aldosteron und Renin wurde durch die Formel Aldosteron \div Renin der Quotient ARQ gebildet (Formel 1). Dieser war Voraussetzung für den Bestätigungstest. Des Weiteren wurde Aldosteron in nmol im 24h Urin bestimmt sowie das Vorliegen weiterer Bestätigungstests und Befunde von möglichen CTs und MRTs ermittelt. Mithilfe des ARQs wurde ein neuer Quotient, der ARK ermittelt (Formel 2). Dies gelang durch die Formel Aldosteron \div (Renin \times Kalium). Die Daten aus München, Düsseldorf und Berlin wurden der Studie bereits vollständig zur Verfügung gestellt.

Formel 2

$$ARK = Aldosteron \div (Renin \times Kalium)$$

2.1.3 STATISTISCHE ANALYSE

Mithilfe von Excel wurden die Daten in Tabellen zusammengestellt und anschließend mit SPSS (IBM, Version 22) und JMP (SAS Institut, Version 13) statistisch ausgewertet. Für Aldosteron, Renin und die Quotienten wurden der Median und der 25 %-75 % Interquartilsabstand bestimmt und für die normalverteilten Parameter der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Dies geschah für jedes Zentrum und jede Test- und Kontrollgruppe. Eine Testung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorov Smirnov Test mit Betrachtung der jeweilig zum Parameter zugehörigen Histogramme sowie die Einschätzung von Schiefeit und Exzess. Mittels des Mann Whitney U-Testes wurden signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen PA und EH unter nicht normalverteilten Daten untersucht. Für normalverteilte Daten wurde der t-Test verwendet. Eine Signifikanz war gegeben, wenn $p < 0.05$ war. Der Chi-Quadrat Test wurde eingesetzt, um den Einfluss von ARQ und ARK auf das Geschlecht zu bestimmen. Hypokaliämie wurde definiert als Serumkaliumkonzentration $\leq 3,4$ mmol/l (Greco *et al.* 2016). Eine logistische Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss von Renin und Kalium auf die Quotienten zu quantifizieren.

Sensitivität, Spezifität und die Fläche unter der Kurve (*Area under the curve*, Abk.: *AUC*) der Quotienten ARQ und ARK wurden mittels *receiver operating curves (ROC)* für jedes Zentrum dargestellt und verglichen. Anschließend wurden die *ROC*s zur besseren Darstellung mit Excel optimiert. Die Parameter positiv prädiktiver Wert (PPW), negativ prädiktiver Wert (NPW) sowie die als falsch positiv (FP) und falsch negativ (FN) identifizierten Patienten wurden für jede Patientengruppe berechnet. Durch die Angaben für Sensitivität und Spezifität konnte der *Youden-Index* ermittelt werden. Die Betrachtung der besten Werte für Sensitivität, Spezifität und *Youden-Index* ließ eine Bestimmung des optimalen Grenzwertes (*cut-off*) für den jeweiligen Quotienten zu. Abhängig von den Grenzwerten wurde die Anzahl der falsch negativ und falsch

positiv diagnostizierten Patienten bestimmt. Wenn ein ARQ oder ARK Quotient über dem Grenzwert lag und der Patient ein essentieller Hypertoniker war, zählte er zu den als falsch positiv diagnostizierten Probanden. Andersherum wurde eine falsch negative Diagnose gestellt, wenn der ARQ oder ARK der PA Patienten nicht den ermittelten Grenzwert erreichte.

Des Weiteren wurden alle Patienten, die unter einem unilateralen PA litten selektioniert, um mit diesen Daten eine separate ROC Analyse durchzuführen. In Preußen waren es 49 von 97 Patienten, in Düsseldorf 38 von 69 und in München 50 von 77 PA Patienten, bei denen ein unilaterales Adenom diagnostiziert wurde.

Mittels JMP wurde berechnet, ob eine Korrelation zwischen den ARQs und ARKs der einzelnen Zentren vorliegt.

2.2 ERGEBNISSE

2.2.1 KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE CHARAKTERISTIKA

Die Studie umschließt 557 Patienten, wovon bei 243 Patienten ein PA diagnostiziert wurde. Bei den restlichen 314 Patienten konnte keine endokrinologische Hormonstörung für den Bluthochdruck nachgewiesen werden, sodass sie die Kontrollgruppe mit der Diagnose EH darstellen. In Tabelle 1 werden klinische und laborchemische Charakteristika für „Preußen“, München und Düsseldorf mit jeweils einer Unterteilung zwischen PA und EH dargestellt.

Die Patientenanzahl war für EH vergleichbar, wobei in allen Zentren die Anzahl für EH größer war als für PA. Der Anteil an weiblichen Patienten war in allen Zentren für EH am höchsten. Er lag zwischen 60 % und 67,3%. Während in München circa jeder dritte PA Patient weiblich war, war es in Düsseldorf jeder zweite. Dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Krankheit hat, ergab der Chi-Quadrat Test. Dieser war sowohl innerhalb eines Zentrums als auch zwischen den Zentren nachzuweisen ($p < 0,001$) (s. *Tabelle 1*).

Das mittlere Alter war zwischen den Kohorten vergleichbar und nicht unterschiedlich. Der Großteil der Patienten befand sich in einem Alter zwischen 53 und 59 Jahren. Das Alter wies nur in München einen signifikanten Unterschied auf.

Systolische und diastolische Blutdruckwerte fielen allgemein höher aus für Patienten mit PA verglichen mit den essentiellen Hypertonikern. Der systolische Blutdruck für PA war am höchsten in München und am niedrigsten in „Preußen“ (s. *Tabelle 1*). Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte waren in allen Zentren vergleichbar.

Hormonwerte und die ermittelten Quotienten waren nicht normalverteilt, wohingegen bei Alter, Elektrolyten und Blutdruckwerten fast alle Verteilungen der Gauss'schen Normalverteilungskurve entsprachen.

Aldosteronkonzentrationen fielen für die „Preußner“ PA Patienten deutlich höher aus als für die Düsseldorfer und Münchener Patienten, mit einem Unterschied von über 100 ng/l. Die essentiellen Hypertoniker wiesen in Düsseldorf die niedrigsten Aldosteronkonzentrationen auf und in München die höchsten. Den größten Unterschied zwischen den EH und PA Aldosteronkonzentrationen gab es in „Preußen“ (s. *Tabelle 1*). Die mediane Reninkonzentration der PA Hypertoniker war am geringsten in Düsseldorf mit wenig Unterschied zu München. Die „Preußner“ PA Patienten wiesen die höchsten Werte der medianen Reninkonzentration auf. Die „Preußner“ PA Kohorte besaß die höchsten Quotienten für ARQ und ARK und die EH Kohorte die niedrigsten. Die zweithöchsten Werte für ARQ und ARK der PA Patienten wurden in München ermittelt.

Aldosteron- und Reninkonzentrationen waren signifikant unterschiedlich zwischen den verschiedenen PA und EH Gruppen, ebenso wie die Quotienten ARQ und ARK. Serumnatriumkonzentrationen waren in „Preußen“ vergleichbar. In München und Düsseldorf hingegen wiesen sie signifikante Unterschiede auf.

Serumkaliumkonzentrationen waren in allen Zentren signifikant unterschiedlich. Die höchsten Kaliumkonzentrationen der PA Gruppe stellte Düsseldorf und die Patienten mit den niedrigsten Kaliumkonzentrationen befanden sich in „Preußen“ und in München mit 3,3 - 3,4 mmol/l.

Die mittleren Kaliumkonzentrationen der „Preußner“ und Münchner Patienten lagen somit im hypokaliämischen Bereich. Der Anteil an Hypokaliämie war demnach auch in diesen Zentren am größten, mit 51,5 % in „Preußen“ und 62,3 % in München. Der Prozentsatz für Hypokaliämie war in Düsseldorf ungefähr halb so groß (s. *Tabelle 1*).

In der Gruppe der essentiellen Hypertoniker wurde so gut wie kein Kalium substituiert. In der PA Gruppe hingegen wurde Kalium in Rostock und Düsseldorf ungefähr bei einem Drittel der Patienten substituiert, in München waren es circa zwei Drittel (s. *Tabelle 1*).

Die Regressionsanalyse für Renin und Kalium und die Regressionskoeffizienten stellten sich signifikant dar ($p < 0,001$). Es konnten folgende Aussagen für „Preußen“ getroffen werden: Wenn Kalium um eine Einheit steigt, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit an PA zu leiden um 83,1 %. Jedoch wenn Renin um eine Einheit steigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit an einem PA zu leiden um 22,2 %. In Düsseldorf waren die Prozentzahlen ähnlich mit 23,1 % für Renin und 98,1 % für Kalium. Die Wahrscheinlichkeit an einem PA zu leiden sank um 96,4 %, wenn Kalium in München um eine Einheit anstieg und um 3,4 %, wenn Renin um eine Einheit anstieg.

Tabelle 1 Klinische und laborchemische Charakteristika

		"Preußen"		München		Düsseldorf	
Krankheit		PA	EH	PA	EH	PA	EH
Patienten, n		97	110	77	100	69	104
weiblich, %		44,3	60,0	32,5	66,0	50,3	67,3
	<i>p</i> -Wert	0,024		0,029		<0,001	
Alter, a	Mittelwert	57,7	55,0	59,0	56,4	53,8	53,7
	Standardabweichung	15,7	13,5	15,5	15,4	13,5	14,3
	<i>p</i> -Wert	0,166		0,038		0,958	
sysRR, mmHg	Mittelwert	151,1	151,5	151,4	136,5	156,0	150,1
	Standardabweichung	18,6	27,6	21,5	54,1	20,7	19,1
	<i>p</i> -Wert	0,904		0,539		0,065	
diaRR, mmHg	Mittelwert	91,0	88,7	93,4	82,0	90,0	89,0
	Standardabweichung	13,6	14,6	13,9	32,0	12,5	10,2
	<i>p</i> -Wert	0,251		0,355		0,661	
Aldosteron, ng/l	Median	274,7	74,5	152,0	93,5	161,0	65,0
	25-75 Interquartilenabstand	242,0	66,8	149,8	98,2	147,5	67,3
	<i>p</i> -Wert	0,001		0,001		0,001	
Renin, ng/l	Median	2,6	8,6	2,0	5,3	1,9	9,2
	25-75 Interquartilenabstand	2,9	12,3	3,2	14,8	3,0	22,2
	<i>p</i> -Wert	0,001		0,001		0,001	
ARQ, ng/l:ng/l	Median	100,3	6,8	80,9	24,2	71,7	9,4
	25-75 Interquartilenabstand	187,2	15,1	146,7	34,4	93,6	21,3
	<i>p</i> -Wert	0,001		0,001		0,001	
ARK, l/mol	Median	32,4	1,7	25,3	5,6	21,4	2,2
	25-75 Interquartilenabstand	50,4	4,0	43,7	9,1	28,6	4,8
	<i>p</i> -Wert	0,001		0,001		0,001	
Natrium, mmol/l	Mittelwert	141,4	140,8	140,0	138,3	143,3	141,5
	Standardabweichung	2,6	2,9	2,4	2,3	2,4	2,3
	<i>p</i> -Wert	0,160		0,001		0,001	
Kalium, mmol/l	Mittelwert	3,4	3,9	3,3	4,0	3,6	4,3
	Standardabweichung	0,6	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4
	<i>p</i> -Wert	0,001		0,001		0,001	
Hypokaliämie, %		51,5	11,8	62,3	14,0	31,9	2,9
Kaliumsubstitution, %		29,9	2,7	61,0	7,0	29,0	1,0

Tab. 1 zeigt klinische und laborchemische Charakteristika mit Median, 25 %-75 % Interquartilenabstand und *p*-Wert. Die Patientenanzahl, Geschlecht, Hypokaliämie und Kaliumsubstitution werden in Zahlen oder Prozent angegeben.

2.2.2 ERGEBNISSE DER RECEIVER OPERATING CURVES

Abbildung 2: Receiver-operating curve der „Preußner“ Studie

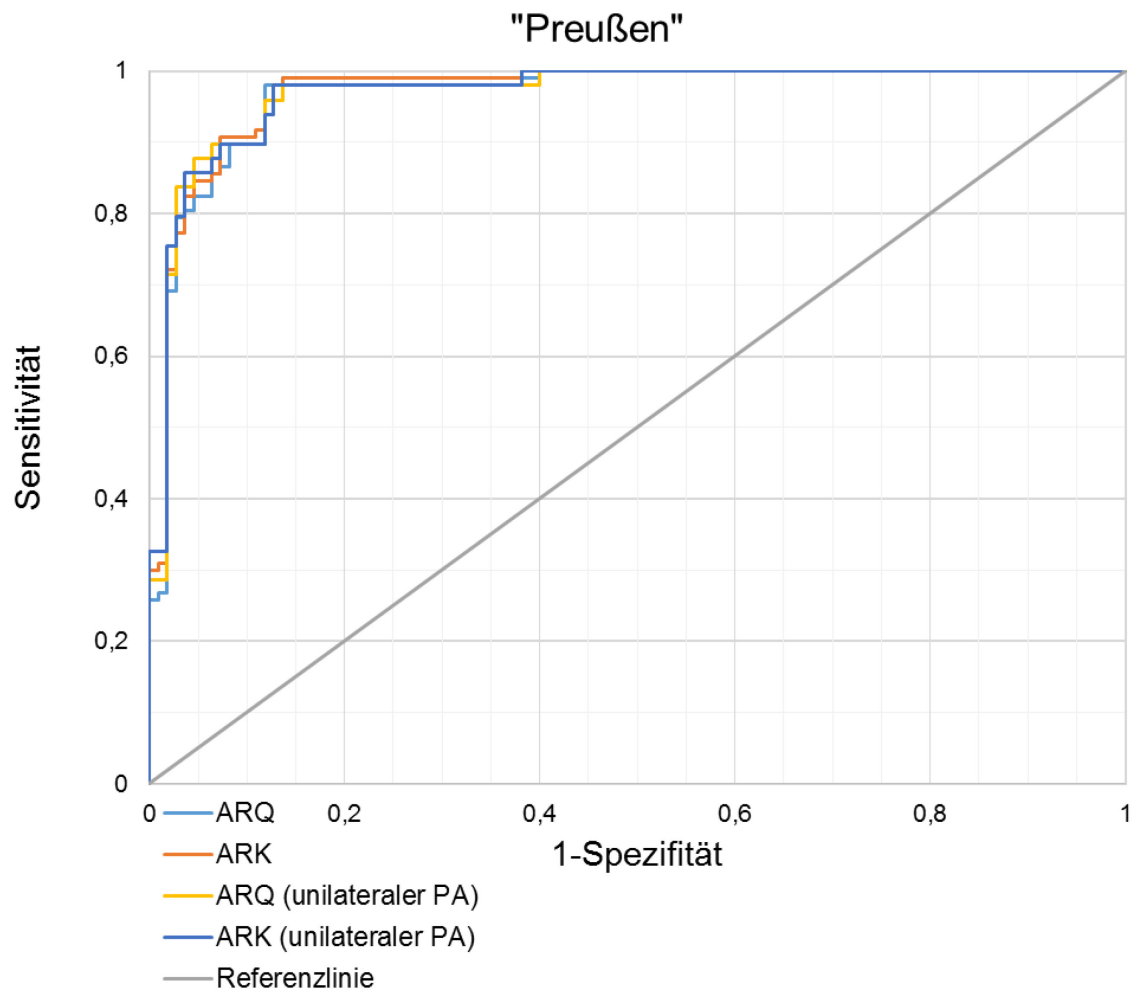


Abb.2 Dieses Diagramm stellt mit Abtragung der Sensitivität und 1 – Spezifität die ROC für die „Preußner“ Quotienten ARQ (hellblaue Linie) und ARK (orange Linie) aller PA Patienten sowie die ROC für den ARQ (gelbe Linie) und den ARK (dunkelblaue Linie) der Probanden mit unilateralem PA dar. Die Referenzlinie dient zur Orientierung. Die Kurven weisen einen ähnlichen Verlauf auf und besitzen nahezu eine identisch große AUC. Die Kurven liegen nahe dem Optimum, einer AUC von 1.

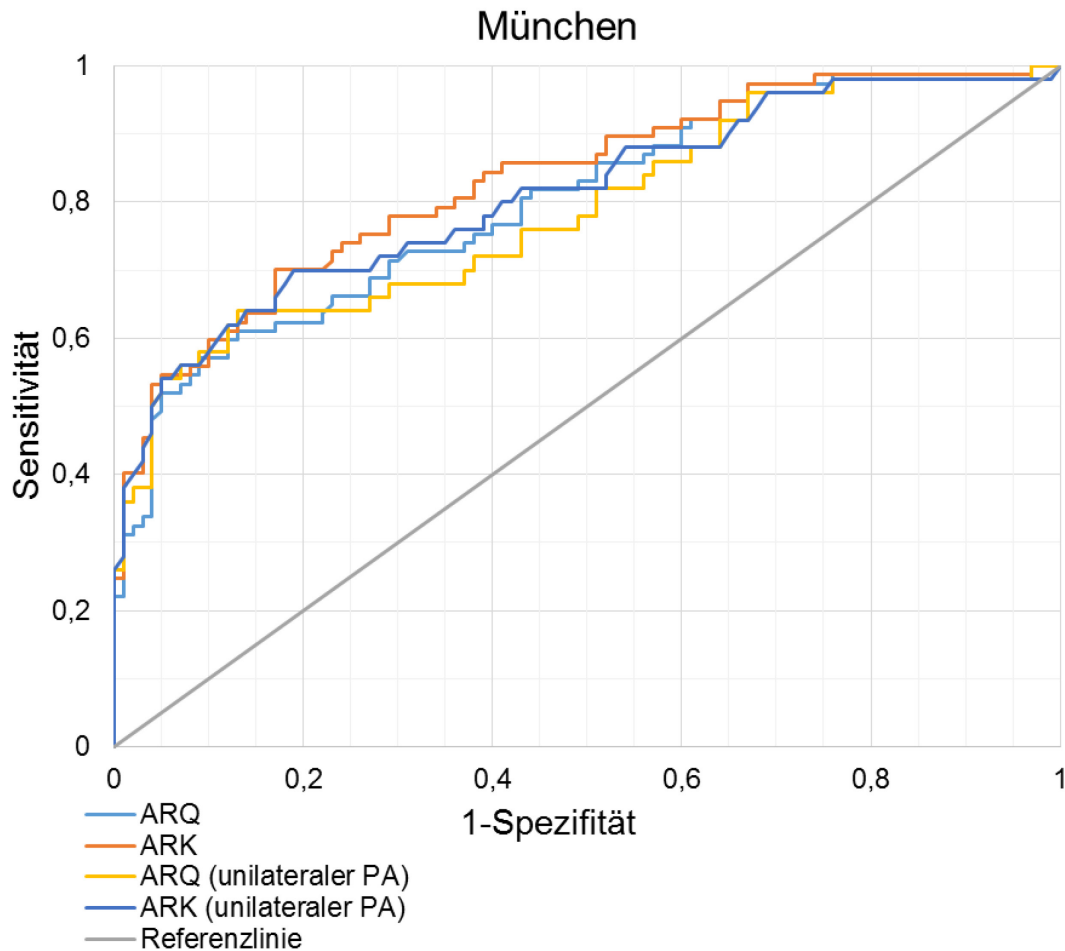
Abbildung 3: Receiver-operating curve der Münchner Studie

Abb. 3 Dieses Diagramm stellt mit Abtragung der Sensitivität und 1 – Spezifität die ROC für die Münchner Quotienten ARQ (hellblaue Linie) und ARK (orange Linie) aller PA Patienten sowie die ROC für ARQ (gelbe Linie) und ARK (dunkelblaue Linie) der Probanden mit unilateralem PA dar. Die Referenzlinie dient zur Orientierung. Die Kurve des ARK Quotienten liegt sichtlich über der des ARQ. Die AUC betrug für ARQ 0,801 und mit einer größeren Fläche für den ARK 0,831. Die Fläche unter der Kurve für ARK weist einen Zugewinn von 3,6 % auf. Die Kurven des ARQ und ARK für den unilateralen PA liegen jeweils unterhalb der Linien für alle PA Patienten.

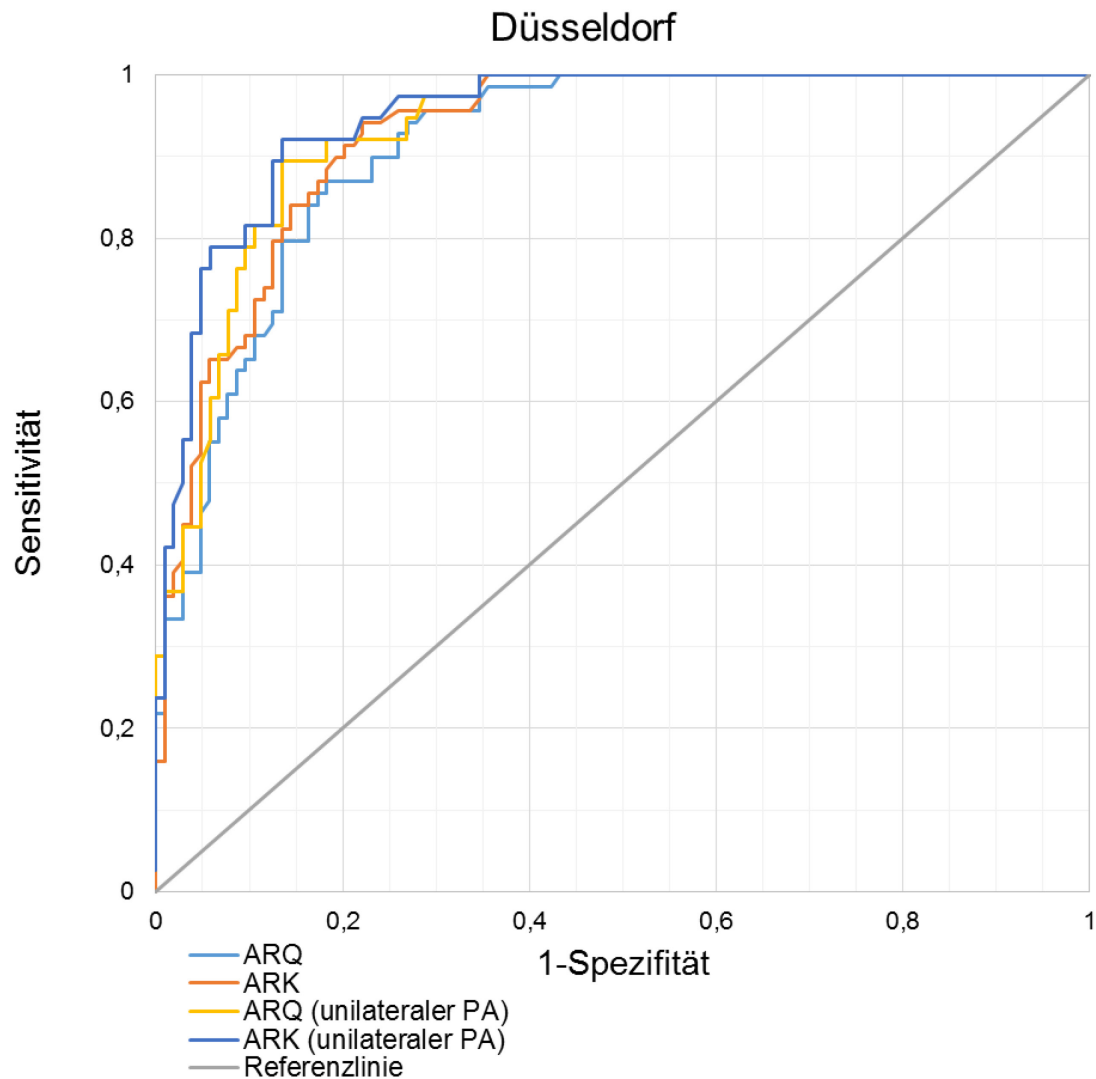
Abbildung 4: Receiver-operating curve der Düsseldorf Studie

Abb. 4 Dieses Diagramm stellt mit Abtragung der Sensitivität und 1 – Spezifität die ROC für die Düsseldorf Quotienten ARQ (hellblaue Linie) und ARK (orange Linie) aller PA Patienten sowie die ROC für den ARQ (gelbe Linie) und den ARK (dunkelblaue Linie) der Probanden mit unilateralem PA dar. Die Referenzlinie dient zur Orientierung. Es wird ersichtlich, dass die Kurve des ARK über der des ARQs liegt. Die AUC betrug dementsprechend für ARQ 0,912 und für ARK 0,926. Die Fläche unter der Kurve für ARK weist einen Zugewinn von 1,5 % auf. Die Kurven für den ARQ und ARK des unilateralen PA stellen sich zudem mit höheren AUCs dar, wobei die Kurve ARK unilateraler PA die höchste AUC (0,947) besitzt.

Tabelle 2: Vergleich der Quotienten ARQ und ARK

		AUC	CUT- OFF	SENSITIVITÄT %	SPEZIFITÄT %	PPW %	NPW %	FALSCH NE- GATIV	FALSCH PO- SITIV	YOUDEN IN- DEX
„PREUSEN“	ARQ	0,968	27,1	97,9	88,2	88,0	98,0	2	13	0,861
	ARQ (unilateral PA)	0,968	26,3	98,0	86,0	76,2	99,0	1	15	0,843
	ARK	0,970	6,8	99,0	86,4	86,5	99,0	1	15	0,854
	ARK (unilateral PA)	0,968	7,0	98,0	87,0	77,4	99,0	1	14	0,852
MÜNCHEN	ARQ	0,801	41,8	64,9	77,0	68,5	74,0	27	23	0,419
	ARQ (unilateral PA)	0,786	50,8	64,0	87,0	71,1	82,9	18	13	0,510
	ARK	0,831	11,1	70,1	83,0	76,1	78,3	23	17	0,531
	ARK (unilateral PA)	0,816	11,1	70,0	83,0	67,3	84,7	15	17	0,530
DÜSSELDORF	ARQ	0,912	28,5	87,0	81,7	75,9	90,2	9	19	0,687
	ARQ (unilateral PA)	0,932	37,0	89,5	87,0	70,8	95,7	4	14	0,760
	ARK	0,926	5,6	94,2	77,9	73,8	95,3	4	23	0,721
	ARK (unilateral PA)	0,947	9,2	92,1	87,0	71,4	96,8	3	14	0,786

Tab. 2 vergleicht die ARQs und ARKs zwischen den Zentren. Es sind die Ergebnisse aller Probanden sowie die der Probanden mit unilateralem PA aufgelistet. Es sind die mithilfe des *Youden Indices* ermittelten *cut-offs* (Grenzwerte) mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität dargestellt. Des Weiteren sind die als falsch positiv und falsch negativ identifizierten Patienten sowie PPW, NPW und AUC aufgezeigt. Weitere Erläuterungen s. Text. Abk.: PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, AUC= *Area under the curve* (Fläche unter der Kurve).

Tabelle 2 veranschaulicht die Ergebnisse der ROCs in numerischer Form und stellt des Weiteren Ergebnisse dar, die mit Hilfe von Sensitivität und Spezifität errechnet werden konnten. Die Grenzwerte für den ARQ lagen zwischen 27,1 und 41,8. Der Grenzwert war in München am höchsten und in „Preußen“ am geringsten. Die Sensitivität für den ARQ war mit 97,9 % in „Preußen“ am größten und wies zusammen mit der Spezifität die höchsten Werte für die beiden Parameter auf. Sensitivität und Spezifität waren für den ARQ in München am geringsten (s. *Tabelle 2*).

Die Grenzwerte für den ARK lagen zwischen 5,6 l/mmol und 11,1 l/mmol. Der Grenzwert für ARK war in München am größten und in Düsseldorf am geringsten. Die Sensitivität des ARKs war für die „Preußner“ Patienten um 1,1 % höher als die des ARQs, dafür war die Spezifität des ARKs um 2,2 % geringer. Mit einem Zugewinn von 5,2 % war die ARK Sensitivität in München deutlich höher als die ARQ Sensitivität. Dies galt ebenso für die Spezifität mit einem Zugewinn an 6,0 %. In Düsseldorf stieg die Sensitivität für den ARK von 87,0 % auf 94,2 %, jedoch gab es Einbußen bezüglich der Spezifität. Diese ergab um 3,8 % weniger für den ARK. Als falsch negativ wurden in „Preußen“ bei Anwendung des ARQ zwei Patienten erkannt und 13 Probanden wurden als falsch positiv identifiziert. Im Vergleich wurden bei Anwendung des ARK Grenzwertes einer weniger als falsch negativ und zwei mehr als falsch positiv erkannt. Bei Anwendung des Grenzwertes für ARQ wurden in München 35,1 % der 77 PA Patienten als falsch negativ sowie 23,0 % der 100 EH Patienten als falsch positiv entdeckt. 29,9 % der Münchner PA Patienten wurden bei Anwendung des ARK als falsch negativ erkannt und 17,0 % der EH Patienten als falsch positiv. Damit waren es jeweils weniger inkorrekt diagnostizierte Patienten als bei Anwendung des ARQ. In Düsseldorf wurden weniger Patienten als falsch negativ identifiziert, wenn der ARK Grenzwert als Richtlinie genutzt wurde. Es waren für den ARQ 9 und für den ARK 4 als falsch negativ identifizierte Patienten. Die Anzahl der als falsch positiv erkannten Patienten stieg bei Anwendung des ARK von 19 durch ARQ falsch positiv diagnostizierte Patienten auf 23 (s. *Tabelle 2*).

Die Ergebnisse für die unilateralen PA Patienten in „Preußen“ verglichen mit dem Gesamtkollektiv PA Patienten wiesen keine gravierenden Unterschiede auf. Sensitivität und Spezifität unterschieden sich um maximal 1-2 %. Die Grenzwerte veränderten nicht mehr als um eine Einheit. Die Anzahl der falsch positiv und falsch negativ diagnostizierten Patienten war ähnlich. In München hatte sich vor allem der ARQ des unilateralen PAs verändert, indem die Spezifität um 10 % gestiegen war und sich auch der Grenzwert um fast 10 Einheiten nach oben verschoben hatte. Die Zahl der falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse war zu einem im Verhältnis kleineren Patientenkollektiv gesunken, so auch in Düsseldorf. Hier hatte sich die Spezifität von ARQ und ARK durch die Auswahl der unilateralen PA Patienten erhöht, hinsichtlich der Sensitivität gab es nur geringe Unterschiede.

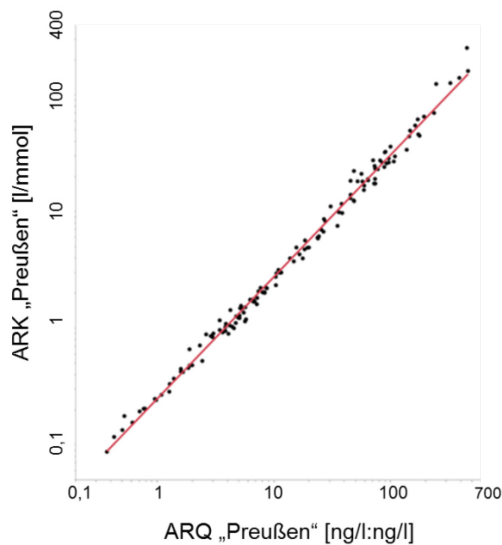
Abbildung 5 A-C: Korrelation von ARQ und ARK

Abb.5 A zeigt die mathematisch bedingt gute Korrelation zwischen ARQ und ARK in „Preußen“. Die Funktion kann beschrieben werden mit:
 $\text{Log (ARK)} = -1,395427 + 1,0338467 \times \text{Log (ARQ)}$.
 Der Spearman Korrelationskoeffizient ist $r^2 = 0,993$ und $P < 0,0001$.

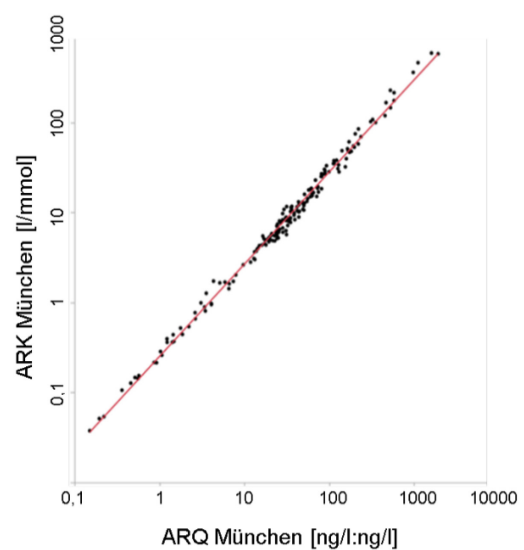


Abb.5 B zeigt die mathematisch bedingt gute Korrelation zwischen ARQ und ARK in München. Die Funktion kann beschrieben werden mit:
 $\text{Log (ARK)} = -1,378093 + 1,0245857 \times \text{Log (ARQ)}$.
 Der Spearman Korrelationskoeffizient ist $r^2 = 0,993$ und $P < 0,0001$.

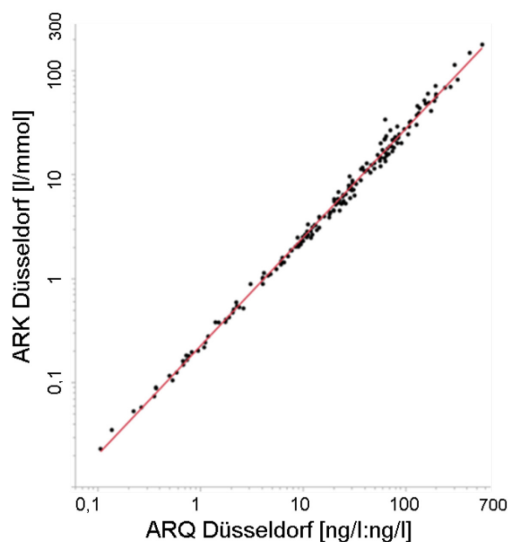


Abb.5 C zeigt die mathematisch bedingt gute Korrelation zwischen ARQ und ARK in Düsseldorf. Die Funktion kann beschrieben werden mit:
 $\text{Log (ARK)} = -1,495819 + 1,0411238 \times \text{Log (ARQ)}$.
 Der Spearman Korrelationskoeffizient ist $r^2 = 0,995$ und $P < 0,0001$.

Die mathematisch bedingt gute Korrelation der ARQ und ARK Quotienten ergab für „Preußen“, Düsseldorf und München optimale Ergebnisse. Der Spearman Korrelationskoeffizient war jeweils über 0,9 und damit nahe einem Optimum von 1 (s. *Abbildung 5 A-C*).

2.2.3 GEGENÜBERSTELLUNG ARQ UND ARK MIT EINSCHLUSS ALLER ZENTREN

Tabelle 3: Ergebnisse ARQ und ARK insgesamt

PARAMETER	ARQ	ARK
Cut-off %	26,4	6,7
Sensitivität %	89,7	91,4
Spezifität %	74,8	76,8
PPW %	73,6	75,0
NPW %	90,4	92,0
FN %	25	21
FP %	78	74
Youden-Index	0,646	0,681

Tab. 3 zeigt die Ergebnisse für ARQ und ARK aller Zentren. Alle aufgelisteten Parameter ergaben für ARK bessere Werte als für ARQ. Abk.: PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv.

Das Zusammenführen der Ergebnisse von ARQ und ARK aller teilnehmenden Studien ergab einen Grenzwert für ARQ, der mit 26,8 im Vergleich zu den einzelnen Zentren dicht an den Grenzwerten von „Preußen“ und Düsseldorf lag. Der Grenzwert 6,7 für ARK war fast identisch mit dem „Preußner“ Grenzwert. Sensitivität und Spezifität sowie die prädiktiven Werte waren höher bei Anwendung der neuen Formel, ARK. Ebenso verringerte sich die Zahl der falsch negativ diagnostizierten Patienten mit Verwendung des ARK von 25 auf 21 und die der falsch positiv diagnostizierten Patienten von 78 auf 74 (s. *Tabelle 3*).

Die Veranschaulichung der ROCs in Abbildung 6 spiegelt die Ergebnisse der Tabelle 3 wieder, indem die Kurve des ARK sichtbar über der Kurve des ARQ liegt. Mit einer Fläche unter den Kurven von über 90% und einem Gewinn von 1,6 % für die ARK Kurve sind diese Ergebnisse gut vergleichbar mit den Ergebnissen von Düsseldorf (s. *Abbildung 4 und 6*). Die Zusammenführung aller Zentren ergab ebenfalls eine Korrelation hinsichtlich ARQ und ARK mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,996.

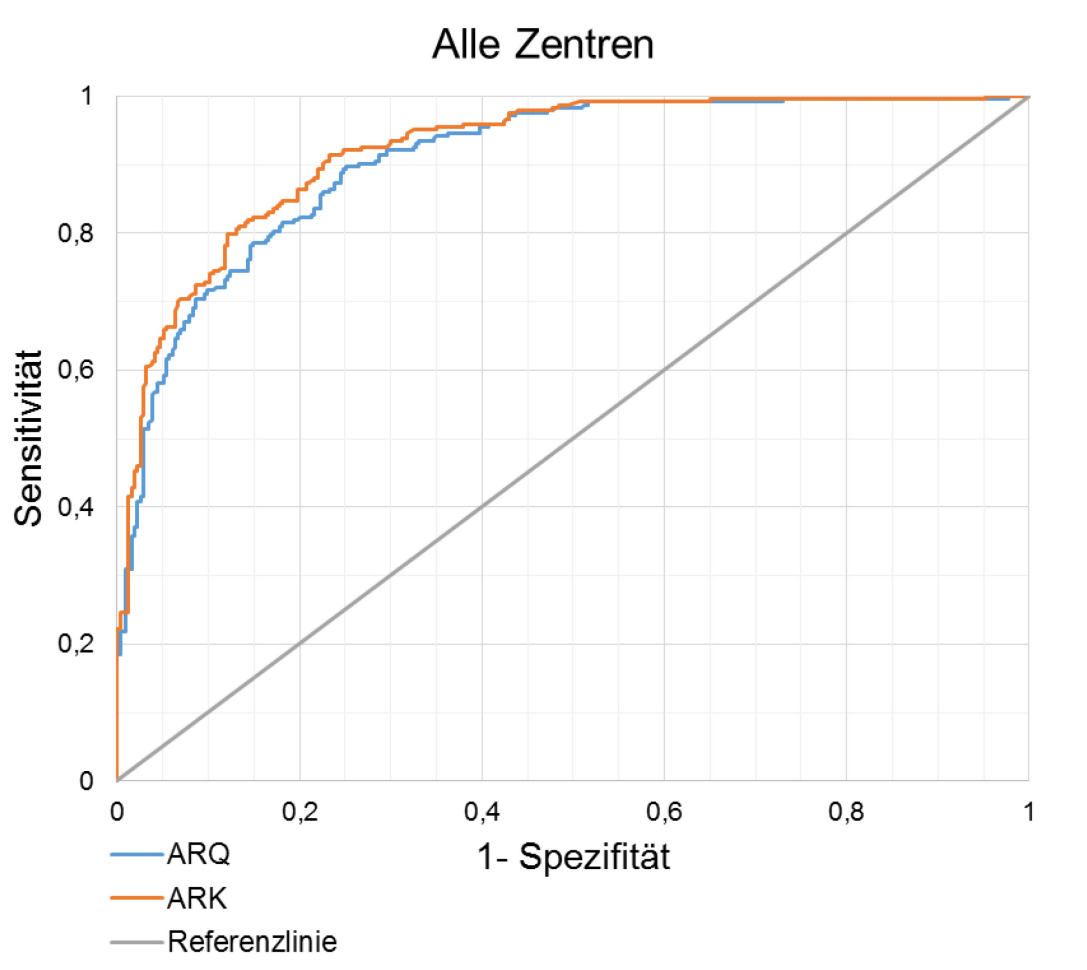
Abbildung 6: Receiver-operating curve für alle Zentren

Abb.6 stellt die Kurven der ROC Analyse für ARQ und ARK nach Zusammenführung aller drei Studien dar. Die AUC betrug für den ARQ 0.904 und für den ARK 0.919. Der Spearman Korrelationskoeffizient betrug $r^2=0,996$ und weist auf die mathematisch bedingt hohe Korrelation zwischen ARQ und ARK aller teilnehmenden Zentren hin.

3 SCHLUSSTEIL

3.1 DISKUSSION

Primärer Aldosteronismus ist einer der häufigsten Gründe für sekundären Bluthochdruck (Rossi *et al.* 2006, William *et al.* 2018). Eine spezielle Behandlung der Krankheit ist maßgeblich entscheidend, da sie mit einem höheren Risiko für Endorganschäden einhergeht, insbesondere das Herz, Gehirn, Nieren und Blutgefäße sind betroffen. Unabhängig vom Blutdruck ist dieses Risiko für PA Patienten höher, als für mit Alter und Geschlecht vergleichbare essentielle

Hypertoniker (Milliez *et al.* 2005, Rossi *et al.* 2008, Born-Frontberg *et al.* 2009, Quinkler *et al.* 2010, Munoz-Durango *et al.* 2016).

Eine weitere Komplikation des PA ist der *Diabetes mellitus* Typ 2. Verschiedene Studien erforschten bei einer hohen Prozentzahl an PA Patienten einen Einfluss von Aldosteron auf den Glukosestoffwechsel (Mulatero *et al.* 2013, Hanslik *et al.* 2015, Remde *et al.* 2015).

Um diese Komplikationen zu vermeiden, ist eine frühe und sichere Diagnostik für den Patienten von großem Vorteil. Um das Auftreten von kardio- und zerebrovaskulären Schäden zu reduzieren, kann die Krankheit mittels Adrenalektomie oder einer Hemmung der Aldosteronüberproduktion durch MRA therapiert werden (Milliez *et al.* 2005, Born-Frontberg *et al.* 2009, Quinkler *et al.* 2010, Munoz-Durango *et al.* 2016).

Der ARQ ist das am häufigsten verwendete Screening-Tool in der Diagnostik des PA. Durch dessen Einführung 1981 (Hiramatsu *et al.* 1981, Weinberger *et al.* 1993, Willenberg HS. 2017) wurden weitaus mehr PA Patienten erfasst, als zuvor. Mulatero *et al.* 2004 untersuchte retrospektiv die Häufigkeit der Diagnosestellung für PA vor und nach der Einführung des ARQ auf allen fünf Kontinenten. Nach der Einführung des ARQ stieg die Diagnose PA um das 5 bis 15-fache (Mulatero *et al.* 2004).

Ein Nachteil ist, dass der Quotient auch zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen kann. Aldosteron- und Reninkonzentrationen werden durch antihypertensive Medikamente, welche in das RAAS eingreifen, bestimmte Diäten, den Menstruationszyklus, den Tageszeitpunkt oder die Körperlage während der Blutabnahme beeinflusst (Schirpenbach *et al.* 2007; Sonoyama *et al.* 2014). Des Weiteren ist die Hormonmessung von Aldosteron und Renin zeitaufwendig und relativ teuer (Kuo *et al.* 2011) sowie die Ergebnisse dieser Analytik abhängig von den eingesetzten Assays und bestimmten Ausgangsbedingungen.

Viele Studien versuchten deswegen ein Screening-Tool mit höherer Sensitivität und Spezifität für den PA zu entwickeln, um eine sichere und zuverlässige Diagnostik zu gewährleisten. Bisher schaffte es jedoch keine andere Formel den ARQ abzulösen.

Die Studie von Willenberg *et al.* 2009 etablierte die SUSPPUP-Formel (engl. Abk. für die Formel $(\text{Serumnatrium} \div \text{Natrium im Urin}) \div ((\text{Serumkalium})^2 \div \text{Kalium im Urin}))$). Die Messung der benötigten Parameter erfolgte durch diese Methode schneller, war günstiger und wurde weniger von antihypertensiver Medikation beeinflusst. Sensitivität und Spezifität überholten die Werte für ARQ jedoch nicht (Willenberg *et al.* 2009).

Die SUSPPUP Formel wurde durch Balaş *et al.* 2010 mit dem ARQ kombiniert. Daraus ergab sich das Produkt $\text{ARQ} \times \text{SUSPPUP}$. Diese Methode erwies sich als die sensitivste und spezifischste Formel für die Diagnostik des PA. Ein Nachteil war die Notwendigkeit zeitgleich zur Bestimmung des ARQ auch Urinalysen unter bestimmten Bedingungen durchführen zu müssen (Balaş *et al.* 2010).

Die Studie von Kuo *et al.* 2011 kombinierte den BMI mit der *Clearance* von Serumkalium zu Kalium im Urin (engl. Abk.: PUKC). Sie publizierten, dass PUKC/BMI eine mit dem ARQ vergleichbare Screeningkraft besitzt und sich gut als Massenscreeningmethode eignen würde, da diese Methode einfach und schnell durchzuführen ist (Kuo *et al.* 2011).

Tabelle 4: Sensitivitäts- und Spezifitätsvergleich von ARQ und ARK mit verschiedenen Studien

Studie	Formel	Sensitivität	Spezifität
Willenberg <i>et al.</i> 2009	ARK	91,4 %	76,8 %
	ARQ	89,7 %	74,8 %
	SUSPPUP	88,6 %	85,9 %
	ARQ	94,2 %	92,1 %
Balaş <i>et al.</i> 2010	ARQ × SUSPPUP	92,3 %	93,9 %
	ARQ	85,7 %	81,8 %
Kuo <i>et al.</i> 2011	PUKC/BMI	80,6 %	55,6 %
	ARQ	80,9 %	69,7 %

Tab. 4 Sensitivitäts- und Spezifitätsvergleich von ARQ und ARK mit den Studien Willenberg *et al.* 2009, Balaş *et al.* 2010 & Kuo *et al.* 2011. Sensitivität und Spezifität für ARQ und ARK wurden nach Zusammenführung der Studien Rostock, Berlin, Düsseldorf und München ermittelt. Abkürzungen: ARQ= Aldosteron ÷ Renin Quotient, ARK= Aldosteron ÷ Renin × Kalium, SUSPPUP= (Serumnatrium ÷ Natrium im Urin) ÷ ((Serumkalium)² ÷ Kalium im Urin), PUKC/BMI= *Clearance* von Serumkalium zu Kalium im Urin/*Body Mass Index*.

In Tabelle 5 wird ersichtlich, dass die Formeln SUSPPUP und PUKC/BMI geringere Sensitivitäten und Spezifitäten aufweisen, als der ARQ der Studie. Im Gegensatz dazu erbringt das Produkt aus ARQ×SUSPPUP deutlich höhere Werte für Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität für ARK liegt mit 1,7 % ebenfalls über der des ARQs und auch die Spezifität hat die des ARQs mit 2,0 % eingeholt.

Die Werte für Sensitivität und Spezifität weisen darauf hin, dass der neue Quotient ARK Potenzial hat, den ARQ abzulösen. Auch bei Betrachtung der Einzelstudien waren vor allem die Werte für die Sensitivität des ARK in München und Düsseldorf höher als die des ARQ. Dies lässt sich auch durch die Betrachtung der ROCs bestätigen.

Die Ergebnisse der ROCs zeigen, dass kein Zufallsbefund vorliegt. Die *AUC* ist ein Maß für die Qualität des Testes und diese ist umso höher, je näher die *AUC* sich der eins nähert. Ergebnisse, die unter der Bezugslinie liegen und eine *AUC* von unter 0.5 besitzen, sprechen für einen Zufallsbefund. Alle *AUC* Werte der ROCs sind höher als 0.8 und damit kann von

einer optimalen Qualität ausgegangen werden, was bedeutet, dass eine hohe Treffer- und eine geringe Fehlerquote vorliegen.

Bei Betrachtung der „Preußner“ ROC, handelt es sich um Kurven mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität. München und Düsseldorf weisen stärkere Unterschiede zwischen den Kurven auf. Vor allem die Ergebnisse für München beweisen eindeutig, dass der ARK mit höherer Spezifität und Sensitivität einhergeht, als der ARQ. Der Düsseldorfer ARK muss hingegen geringe Einbuße für die Spezifität und der „Preußner“ ARK für die Sensitivität in Kauf nehmen.

Parameter wie Aldosteron, Renin, ARQ und ARK weisen in allen drei Städten eine Signifikanz zwischen PA und EH auf, was bedeutet, dass ein Hinweis zur Differenzierung auch anhand dieser Laborwerte getroffen werden könnte.

Kalium stellt sich ebenfalls als signifikanter Parameter dar und weist darauf hin, dass ein Unterschied zwischen PA Kaliumkonzentrationen und EH Kaliumkonzentrationen erkennbar ist. Jedoch wäre Kalium als alleiniger Diagnostikparameter nicht geeignet, da sich vor allem milde Formen normokaliämisch darstellen (Willenberg HS. 2017).

Dass Kalium einen wichtigen Faktor in der Rolle der Aldosteronregulation spielt, wurde bereits in der Einleitung erwähnt. Aber auch anhand der Studien von Willenberg *et al.* 2009 und Kuo *et al.* 2011 wird ersichtlich, dass bereits des Öfteren versucht wurde Kaliumkonzentrationen im Urin oder im Serum für die Diagnostik des PA einzusetzen. Nachdem das Auftreten der klassischen Hypokaliämie beim PA nur noch als selten eingestuft wurde und in den Leitlinien mit einem Prozentsatz von 9-37 % (Mulatero *et al.* 2004; Funder *et al.* 2016) dokumentiert ist, ist die Bedeutung des Kaliums beim PA immer mehr in den Hintergrund getreten.

Dabei ist vor allem an den „Preußner“ und Münchner Daten (s. *Tabelle 1*) dieser Studie zu sehen, dass dieser Prozentsatz nicht dem der Leitlinien entspricht.

Bei 51,5 % der PA Patienten in „Preußen“ konnte eine Hypokaliämie verzeichnet werden. Auch in Düsseldorf und München unterlagen 31,9 % bzw. 62,3 % der PA Patienten einer Hypokaliämie. Die Werte befinden sich damit eher am Ende und oberhalb des Hypokaliämieintervalls, welches von Funder *et al.* 2016 beschrieben wurde. Somit könnte anhand dieser Studie die Leitlinie widerlegt und behauptet werden, dass circa 30 %-70 % der PA Patienten an einer Hypokaliämie leiden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den drei verschiedenen Zentren können unter anderem darauf beruhen, dass „Preußen“ Patienten mit eindeutigen Werten für einen PA vorweist, dazu gehören die hohen Aldosteronkonzentrationen, hohe ARQs und ARKs, und ein starkes Ausmaß an Hypokaliämie (s. *Tabelle 1*). Zusätzlich kann die größere Spanne, die in „Preußen“ zwischen den Aldosteronkonzentrationen und ARQ und ARK Quotienten zu finden ist, dazu beigetragen haben, dass eine bessere Diskriminierung zwischen PA und EH vorliegt und für Sensitivität und Spezifität hier bessere Ergebnisse erzielt wurden.

Des Weiteren ist ein später Diagnosefaktor ein wahrscheinlicher Grund für die ausgeprägte Hypokaliämie, denn Hypokaliämie tritt meist erst während eines langen und schweren Krankheitsverlaufs ein. Daraus ließe sich anhand der nahezu identischen ROCs für „Preußen“ schlussfolgern, dass ARK kaum einen Vorteil für schwerere Verläufe bringen würde.

Andererseits ist in München der Anteil der Hypokaliämie sogar noch höher, als in „Preußen“ und trotzdem ist hier ein klarer Vorteil für den ARK ersichtlich. Es könnte vermutet werden, dass ein großes Ausmaß an Hypokaliämie zu den insgesamt schlechten Ergebnissen der Münchener Kohorte führte. Fraglich ist der gravierende Unterschied zwischen den Ergebnissen von „Preußen“ und München trotz der starken Hypokaliämie in beiden Zentren. Ist Kalium möglicherweise gar nicht der entscheidende Faktor?

ARK gibt dem Kalium die gleiche Kraft wie Renin die Gleichung zu verändern. Die Variationen von Kalium sind aber begrenzt und halten sich meist in einem Bereich von 1-2 mmol/l, im Gegensatz zu Renin, welches viel stärker variiert. Das würde bedeuten, dass eine Veränderung des Quotienten hauptsächlich von Renin abhängt und eine Korrelation von ARQ und ARK immer signifikant wäre.

Anhand der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse ist zu erkennen, dass bereits kleinste Erhöhungen der Kaliumkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit an einem PA zu leiden, senken. Wenn Kalium um eine Einheit steigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit an PA erkrankt zu sein, um über 80 % und in München und Düsseldorf sogar um über 90 %. Im Gegensatz dazu sind es bei einer Einheitssteigerung von Renin nicht viel mehr als 20 % und in München sogar nur 3,4 %. Kaliumkonzentrationen haben also trotz geringen Variationen durch kleine Änderungen einen großen Einfluss auf die Formel. Das hohe Ausmaß an hypokaliämischen Patienten in München erhöht die Wahrscheinlichkeit für PA um über 90 %. Somit kommt womöglich der Vorteil des ARK zustande. Wohingegen in „Preußen“ zusätzlich hohe Aldosteronwerte und niedrige Reninwerte die eindeutigen Ergebnisse der Quotienten erbringen und der ARQ dadurch nicht vom ARK abgelöst wird.

Zu vermuten wäre, dass die große Anzahl an falsch negativen Patienten, die vor allem in München besteht, hohe Kaliumkonzentrationen besitzen. Tatsächlich waren es nur 10 der 22 falsch negativ erkannten Patienten, die nicht im hypokaliämischen Bereich lagen. Auffällig war, dass Renin besonders hohe Konzentrationen besaß. Es gab einige gravierende Ausreißer, sodass der Mittelwert der Reninkonzentrationen der falsch negativ diagnostizierten Patienten in München bei 12,1 pg/ml lag. Die Grenzwerte für den ARQ und ARK waren in München am höchsten, sodass bei hohen Reninkonzentrationen und teilweise recht niedrigen Aldosteronkonzentrationen die Grenzwerte nicht erreicht wurden. Von den richtig positiv erkannten Patienten in München lag die Mehrheit ebenfalls im hypokaliämischen Bereich mit 34 von 50 Patienten. Die Reninkonzentrationen befanden sich durchgängig im niedrigen Bereich. Letztendlich ist anhand dieser Darstellung doch zu sehen, dass Renin durch seine Variabilität insgesamt mehr

Einfluss auf den Quotienten hat. Nichtsdestotrotz wurden durch den ARK in München 6 weniger als falsch positiv und 4 weniger als falsch negativ erkannt.

In Düsseldorf und „Preußen“ wurden durch Anwendung des ARK ebenfalls weniger als falsch negativ erkannt. Bei diesen Probanden waren wieder hohe Reninkonzentrationen auffällig. Kalium lag in Düsseldorf bei den falsch negativen Ergebnissen bis auf zwei Ausnahmen im Normbereich. Letztendlich lässt sich schlussfolgern, dass Renin den größeren Einfluss auf die Formel hat, als Kalium. Doch durch die Einbeziehung von Kalium in die Formel noch mehr Patienten mit PA erkannt werden.

Da Patienten mit APA häufiger höhere Aldosteronkonzentrationen sowie höhere Blutdrücke vorweisen als Patienten mit IHA (Young WF 2018), wurden diese Patientendaten zusätzlich separat analysiert. Die Ergebnisse erbrachten außer leichten Verbesserungen von Sensitivität und Spezifität der Quotienten in Düsseldorf, keine großen Veränderungen. Ein klarer Vorteil von ARK zum ARQ gegenüber dem Gesamtkollektiv konnte mit diesen Daten nicht dargestellt werden.

Andere Gründe, die für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Zentren verantwortlich sein können, sind die bereits beschriebenen verschiedenen Strategien beim Blutabnehmen. Wichtig ist ein richtiger Umgang mit dem Stauschlauch. Vorteilhaft wäre es ihn zu lösen, bevor das Blut ins Röhrchen fließt (Willenberg HS. 2017).

Darüber hinaus fand jeweils ein anderes Medikamentenmanagement statt. Rostock und Düsseldorf führten die Medikamentenumstellung erst in den letzten Jahren nach Einführung einer Leitlinie mit letzter Konsequenz durch, während dies in München von Anfang an der Fall war. Zu diskutieren ist des Weiteren die Zusammenführung von Berlin und Rostock und aller Zentren zum Vergleich mit anderen Studien. Ein einheitliches Labor mit einheitlichem Vorgehen wäre von Vorteil für die Zusammenführung der Daten gewesen.

Eine weitere Limitation ist, dass die Kontrollgruppen und Testgruppen im eigenen Zentrum und auch zwischen den drei Zentren unterschiedlich groß sind. Es sind insgesamt deutlich mehr EH Patienten, sodass ein 1:1 Vergleich nicht stattfinden kann.

Außerdem wäre es sinnvoll, den ARK in einer Kohorte mit hypertensiven Patienten zu testen, in der die allgemeine Prävalenz für PA mit 5-13 % besteht.

Trotz der Limitationen ist zu erkennen, dass der ARK Quotient mindestens genauso gut wie der ARQ und geringfügig besser als Screening-Methode geeignet ist. Er erbringt keine günstigere Methode, da Aldosteron und Renin wie gehabt gemessen werden müssen. Die Empfehlung der *Endocrine Society*-Leitlinie, die Hypokaliämie vor dem Screening auszugleichen, könnte aber in der Zukunft umgangen werden. Damit könnte ein Screening vereinfacht und beschleunigt werden.

Berücksichtigt werden sollte, dass viele normokaliämische Formen des PA, vor allem milde Formen sind und dass bei schweren Fällen eine Hypokaliämie die Aldosteronsekretion hemmt,

wodurch das Ergebnis eines Screenings verfälscht werden kann. Daher wäre entweder die Empfehlung der *Endocrine Society*-Leitlinie zu berücksichtigen oder eine Anwendung des ARK Quotienten sinnvoll. Da es mitunter schwierig werden kann, einen stabilen und einheitlichen Kaliumwert von circa 4 mmol/l zu erreichen, wenn man an einem PA mit renalem Kaliumverlust leidet und Kalium einen hohen Stellenwert in der Aldosteronregulation hat, wäre ein veränderteres Vorgehen optimal.

Natürlich sollte nach der Diagnostik eine Behandlung der Hypokaliämie stattfinden, sofern eine vorliegt. Die Hypokaliämie könnte unter anderem auch dafür verantwortlich daran sein, dass PA Patienten eine schwächere kardiopulmonale Fitness vorweisen, was ebenso der muskulären Schwäche geschuldet sein kann, die die Hypokaliämie mit sich bringt (Tuka *et al.* 2016). Zusammenfassend ist zu sagen, dass Kalium eine wichtige Rolle in der Diagnostik des PA spielt. Unsere Ergebnisse beweisen, dass es möglich ist, durch die Integration des Serumkaliumwertes in die Formel des ARQ eine Differenzierung zwischen Patienten mit nachgewiesenem PA von EH vorzunehmen. Somit kann die Bestimmung des ARKs Vorteile beim Screening für Arzt und Patient bringen. Da diese Studie bereits multizentrisch durchgeführt wurde und die Patienten in München z.B. ausschließlich prospektiv dokumentiert wurden, erscheint eine weitere Evaluation in anderen Zentren gerechtfertigt und sinnvoll, um die Ergebnisse dieser Untersuchung zu kontrollieren und zu untermauern sowie ggf. den ARK als neues Screening-Instrument zu etablieren.

3.2 ZUSAMMENFASSUNG

Primärer Aldosteronismus ist eine der häufigsten Ursachen des sekundären Bluthochdrucks. Eine spezielle Therapie ist deshalb besonders wichtig, da Patienten mit PA im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern ein größeres Risiko für Endorganschäden besitzen. Dies impliziert ebenso die Wichtigkeit eines Screenings, welches zuverlässig PA und EH differenzieren kann. Der ARQ ist das am häufigsten genutzte Screening-Tool für PA. Jedoch berücksichtigt es nicht die Serumkaliumkonzentration, welche neben anderen Einflussfaktoren, die Aldosteronsekretion mit am stärksten beeinflusst. Hypokaliämie ist ein typisches Symptom des PA. Bei bestehender Hypokaliämie empfehlen die Leitlinien, die Kaliumkonzentrationen auszugleichen, um einen falsch negativen ARQ zu vermeiden. Da es für Arzt und Patient oft sehr schwierig ist, optimale Kaliumkonzentrationen von 4 mmol/l zu erreichen, wurde durch eine prospektiv und retrospektive Datenanalyse beurteilt, ob eine Integration von Serumkalium in den ARQ: $\text{Aldosteron} \div (\text{Renin} \times \text{Kalium})$ Quotient, der ARK, eine bessere Differenzierung zwischen PA und EH erzielt und den Screening-Prozess möglicherweise auch vereinfacht.

Das Deutsche Conn Register und die SHIP-PAGE Studie ermöglichten es diesem Ziel nachzugehen. Rostocker, Berliner und Düsseldorfer Patienten wurden retrospektiv untersucht, wohingegen Münchner Patienten ausschließlich prospektiv beurteilt wurden. Rostocker und Berliner Patienten wurden zu „Preußen“ zusammengefasst. Insgesamt waren es 557 Patienten, wovon 243 Patienten mit PA diagnostiziert wurden. PA Patienten hatten einen erhöhten ARQ und einen positiven Bestätigungstest. EH wurde diagnostiziert, wenn andere Formen des sekundären Bluthochdrucks ausgeschlossen wurden. Um Sensitivität, Spezifität und den optimalen Grenzwert der ARQ und ARK Quotienten zu ermitteln, wurden die *receiver-operating curves* eingesetzt, *Youden Indices* ermittelt und anschließend die Ergebnisse zwischen den teilnehmenden Zentren verglichen.

Die „Preußner“ Ergebnisse präsentierten die höchsten Sensitivitäten (ARQ: 97,9 %; ARK: 99,0 %) und Spezifitäten (ARQ: 88,2 %; ARK: 86,4 %) für ARQ und ARK. Die Fläche unter den Kurven war mit 0,968 und 0,970 für beide Formeln am höchsten verglichen mit den anderen Zentren. Die Daten der Münchner Patienten ergaben die geringsten Werte für Sensitivität (ARQ: 64,9 %; ARK: 70,1 %) und Spezifität (ARQ: 77,0 %; ARK: 83,0 %), jedoch den deutlichsten Unterschied zwischen ARQ und ARK. Die Fläche unter der Kurve des ARK war um 3,6 % höher, als die *AUC* des ARQ.

Die Düsseldorfer Ergebnisse lagen zwischen denen von „Preußen“ und München und ergaben eine bessere Sensitivität (ARQ: 87,0 %; ARK: 94,2 %) für ARK, aber eine schlechtere Spezifität (ARQ: 81,7 %; ARK: 77,9 %). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller ARQs und ARKs von Rostock, Berlin, München und Düsseldorf ergab eine *ROC* mit einer höheren *AUC* für ARK. Sensitivität und Spezifität lagen für ARK über den Werten für ARQ. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass der zu untersuchende Quotient ARK im Screening sogar besser abschneidet als der ARQ.

Die Unterschiede zwischen den teilnehmenden Zentren können zum Beispiel daher erklärt werden, dass die PA Patienten in „Preußen“ eindeutig höhere Werte für Blutdruck, Aldosteronkonzentrationen, ARQs und ARKs haben. Daher kann eine bessere Diskrimination zwischen PA und EH zur höheren Sensitivität und Spezifität geführt haben. Jedoch scheint dieser stärkere und längere Krankheitsverlauf keine Vorteile bei Anwendung des ARK zu bringen. Weitere Erklärungen diesbezüglich können unterschiedliche Strategien im Blutabnehmen, die Nutzung verschiedener Assays in den jeweiligen Laboren und im Medikamentenmanagement sein.

Alles in allem stellt der ARK eine neue Methode des Screenings für PA dar, die zuverlässig zwischen PA und EH differenzieren kann und ein Vorteil für Arzt und Patient vor allem bezüglich des Kaliumausgleiches bringen würde. Es wäre sinnvoll diese multizentrische Studie mit weiteren Untersuchungen zu bekräftigen, um den Quotienten ARK letztendlich als neues Screening-Instrument zu etablieren.

3.3 THESEN DER DISSERTATION

1. Der Primäre Aldosteronismus ist einer der häufigsten Ursachen für sekundären Bluthochdruck.
2. Eine spezielle Therapie ist deshalb besonders wichtig, da Patienten mit PA im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern ein größeres Risiko für Endorganschäden besitzen.
3. Die Anwendung des ARQs ist die Standardmethode in der Diagnostik des PA. Der ARQ wurde bisher von keinem anderen Screening-Tool abgelöst.
4. Die Hypokaliämie ist ein typisches, aber inzwischen unterschätztes Symptom des PA.
5. 30 %-70 % der PA Patienten leiden an Hypokaliämie.
6. Die Hypokaliämie kann zu einem falsch negativen ARQ führen, weswegen eine Hypokaliämie vor der Anwendung des ARQ ausgeglichen werden sollte.
7. Eine Integration von Serumkalium in den ARQ ($\text{Aldosteron} + (\text{Renin} \times \text{Kalium})$) ist sinnvoll, um den Screening-Prozess zu vereinfachen.
8. Die Empfehlung, Kalium vor dem Screening auszugleichen, kann bei der Anwendung des ARK umgangen werden.
9. Der ARK differenziert mindestens genauso gut zwischen PA und EH wie der ARQ, wenn nicht sogar besser.
10. Je stärker und länger der Krankheitsverlauf, umso geringer ist der Unterschied zwischen Sensitivität und Spezifität der Quotienten ARQ und ARK. Dann hat die Bestimmung des ARK keinen Vorteil mehr.
11. Der ARK kann als neues Screening-Instrument für den PA genutzt werden.

4 LITERATURVERZEICHNIS

Balaş M, Zosin I, Maser-Gluth C, Hermesen D, Cupisti K, Schott M, Schinner S, Knoefel WT, Scherbaum WA, Willenberg HS. Indicators of mineralocorticoid excess in the evaluation of primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 2010; 33:850-6.

Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168:85-93.

Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M; Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1125-30.

Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1954. *J Lab Clin Med* 1990; 116:253-67.

Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med* 1956; 44:1-15.

Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol* 2016; 77:192-201.

Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum WA, Willenberg HS. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. *Horm Metab Res* 2013; 45:81-5.

El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol* 2016; 7:72.

Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998; 19:101-143.

Farrugia FA, Zavras N, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos EP, Sotiropoulos D, Koliakos N. A short review of primary aldosteronism in a question and answer fashion. *Endocr Regul*. 2018; 52:27-40.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266-81.

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1889-916.

Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, Markou A, Androulakis II, Ragkou D, Vamvakidis K, Zografos G, Kontogeorgos G, Chrousos GP, Piaditis G. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2011; 41:1227-1236.

Greco A, Rabito G, Pironi M, Bissig M, Parlato S, Andreocchi L, Bianchi G, Poretti Guigli M, Llamas M, Monotti R, Sciolli L, Ravetta F, Della Bruna R, Zasa A, Stehrenberger D, Giannini O, Gabutti L. Hypokalaemia in hospitalised patients. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:14320.

Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A; participants of the German Conn's Registry. Increased prevalence of *diabetes mellitus* and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173:665-75.

Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141:1589-93.

Kem DC, Weinberger MH, Gomez-Sanchez C, Kramer NJ, Lerman R, Furuyama S, Nugent CA. Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *J Clin Invest* 1973; 52:2272-7.

Kuo CC, Wu VC, Tsai CW, Huang KH, Wang SM, Li BC, Chang CC, Lu CC, Yang WS, Chao CT, Tsai IC, Lai CF, Lin WC, Wu MS, Lin YH, Lin CY, Chang HW, Wang WJ, Chiang WC, Kao TW, Chueh SC, Chu TS, Tsai TJ, Wu KD; TAIPAI Study Group. Combining body mass index and serum potassium to urine potassium clearance ratio is an alternative method to predict primary aldosteronism. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1637-42.

Megha R, Leslie SW. Anatomy, Abdomen, Adrenal Glands (Suprarenal Glands). 2018 StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1243-8.

Mitani F, Mukai K, Miyamoto H, Suematsu M, Ishimura Y; Development of Functional Zonation in the Rat Adrenal Cortex, *Endocrinology*, Volume 140, Issue 7, 1999, Pages 3342-3353.

Morimoto R, Omata K, Ito S, Satoh F. Progress in the Management of Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2018; 31: 522-531.

Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045-50.

Munoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, Kalergis AM. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci* 2016; 17.

Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A; Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism-the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 2011; 58:711-21.

Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol* 2016; 77:226-34.

Penzo M, Palatini P, Rossi GP, Zanin L, Pessina AC. In primary aldosteronism the circadian blood pressure rhythm is similar to that in primary hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16:659-73.

Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42:429-34.

Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2015; 47:987-93.

Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293–300.

Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:88-90.

Rowntree LG, Ball LG; Diseases of suprarenal glands, *Endocrinology*, Volume 17, Issue 3, 1933, Pages 263-294.

Sabbadin C, Fallo F. Hyperaldosteronism: Screening and Diagnostic Tests. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23:69-72.

Schirpenbach C, Reincke M. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:220-7.

Słapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak K, Kasperlik-Zaluska AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason*. 2015; 377-87.

Sonoyama T, Sone M, Tamura N, Honda K, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Itoh H, Nakao K. Role of endogenous ACTH on circadian aldosterone rhythm in patients with primary aldosteronism. *Endocr Connect* 2014; 3:173-9.

Spät A, Hunyady L, Szanda G. Signaling Interactions in the Adrenal Cortex. *Front Endocrinol* 2016; 7:17.

Tuka V, Matoulek M, Zelinka T, Rosa J, Petrák O, Mikeš O, Krátká Z, Štrauch B, Holaj R, Widimský J Jr. Lower physical fitness in patients with primary aldosteronism is linked to the severity of hypertension and kalemia. *Physiol Res*. 2017; 66:41-48.

Vaidya A, Dluhy R. Hyperaldosteronism. 2016. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext*.

Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. Arch Intern Med 1993; 153: 2125-2129.

Willenberg HS. How to Escape from Primary Aldosteronism? News and Views on an Adrenal Disorder of Salt Retention. Horm Metab Res 2017; 49:151-163.

Willenberg HS, Kolentini C, Quinkler M, Cupisti K, Krausch M, Schott M, Scherbaum WA. The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)² to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism. Eur J Clin Invest. 2009; 39:43-50.

Willenberg HS, Vonend O, Schott M, Gao X, Blondin D, Saleh A, Rump LC, Scherbaum WA. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test in the diagnosis of primary aldosteronism. Horm Metab Res 2012; 44:527-532.

Williams TA, Reincke M. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol. 2018; 179: 19-29.

Wolley MJ, Stowasser M. New Advances in the Diagnostic Workup of Primary Aldosteronism. J Endocr Soc. 2017; 1:149-161.

Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2018.

5 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Ulrike Heise
Geburtsdatum: 22.12.1991 in Schwedt/Oder

Berufliche Laufbahn

Seit 07/2018 Assistenzärztin für Kinder-und Jugendmedizin im
AMEOS Klinikum Schönebeck

Hochschulstudium

2011-2018 **Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock**

05/2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2016 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2013 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/17-04/18 **Praktisches Jahr**

12/17-04/18 3. Tertial in der Unfall- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Magdeburg

09/17-12/17 2. Tertial in der Kinder- und Jugendheilkunde der Universitätskinderklinik Magdeburg

07/17-09/17 1. Tertial in der Nephro-, Rheuma- und Endokrinologie des Werner Forßmann Krankenhauses Eberswalde

05/17-07/17 1. Tertial in der Inneren Medizin der Klinik Arlesheim/Schweiz

02/14-09/15 **Famulaturen**

08/15-09/15 Herzchirurgie Landeskrankenhaus Salzburg/ Österreich

02/15-03/15 Facharztpraxis für Orthopädie, Ambulantes OP-Zentrum Rostock

08/14-09/14 Innere Medizin/ Endokrinologie Praxiszentrum Rostock

07/14-08/14 Orthopädie/Unfallchirurgie Notfallambulanz Asklepios Klinikum Schwedt/Oder

03/14 Kardiologie Asklepios Klinikum Schwedt/Oder

02/14-03/14 Kinder-und Jugendmedizin Asklepios Klinikum Schwedt/Oder

Promotion

2014-2019 Promotion in der Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Universitätsmedizin Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg mit dem Thema „Der Aldosteron-/Renin- und Kalium-Quotient im Vergleich zum Aldosteron-/Renin-Quotient in der Diagnostik des Conn-Syndroms“

- 01/2017 Teilnahme am Studienmeeting der Sektion Nebenniere, Hypertonie und Steroide in Frankfurt/am Main und Präsentation der aktuellen Studien in Rostock
- 04/2016 Teilnahme an der 51. Jahrestagung der Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns und Posterpräsentation
- 02/2016 Teilnahme an der 12. Deutschen Nebennierenkonferenz in Rostock und Posterpräsentation

Schulbildung

2004 – 2011 **Einstein-Gymnasium Angermünde (Abitur: 1,3)**

Magdeburg, 07.08.2019